

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. ⁶
C07D 211/22

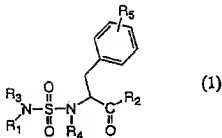
(11) 공개번호 특1999-0071666
(43) 공개일자 1999년09월27일

(21) 출원번호 10-1998-0703942
(22) 출원일자 1998년05월26일
 선언문제출일자 1998년05월26일
(86) 국제출원번호 PCT/JP1996/03520 (87) 국제공개번호 WO 1997/19919
(86) 국제출원출원일자 1996년12월02일 (87) 국제공개일자 1997년06월05일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐, 레소토,
EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스
탄,
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, :
패인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, :
르투칼,
국내특허 : 아일랜드, 암바니아, 오스트레일리아, 보스니아-헤르체고비나, 바
이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루
야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑
카, 라이베리아,

(30) 우선권주장 312407/19951995년11월30일일본(JP)
(71) 출원인 세앤씨 신약연구소 이경하
 경기도 화성군 태안읍 안영리 146-141
(72) 발명자 하라무라 마사유키
 일본국 시즈오카현 고텐바시 코마카도 1초메 135 주가이 세이야쿠 가부시키가이샤
 하네이시 후요시
 일본국 시즈오카현 고텐바시 코마카도 1초메 135 주가이 세이야쿠 가부시키가이샤
 쿠로마루 키요노리
 일본국 시즈오카현 고텐바시 코마카도 1초메 135 주가이 세이야쿠 가부시키가이샤
(74) 대리인 신용길
 심사청구 : 없음

(54) 술파미드 유도제

요약



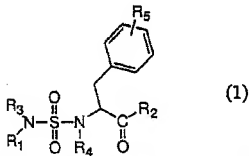
[식중, R_1 은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R_2 는 치환기를 갖고 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어 좋은 질소원자 함유 복소환을 나타내고, R_3 는 기 $A-(CH_2)_m-$ (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 치환되어 있어도 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 나타내며, 또한 $-(CH_2)_m-$ 부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 나타내고, R_4 는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내고, R_5 는 기 $-C(=NR_6)NH_2$, 기 $-NH-C(=NR_6)NH_2$ 또는 기 $-(CH_2)_n-NHR_6$ (여기서, R_6 는 수소원자, 저급알킬기, 하이드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급하이드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 $-(CH_2)_n-$ 부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 술폰아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물은 우수한 항트롬빈 활성을 나타내고, 항혈전 치료제 등의 의약으로서 유용하고, 더욱 경구투여가능하고 부작용이 작은 특징을 갖고 있다.

[선택도] 없음

영세서

기술분야

본 발명은 일반식(1)



[식중, R_1 은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R_2 는 치환기를 갖고 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어 좋은 질소원자 함유 복소환을 나타내고, R_3 는 기 $A-(CH_2)_m-$ (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 치환되어 있어도 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 나타내며, 또한 $-(CH_2)_m-$ 부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 나타내고, R_4 는 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내고, R_5 는 기 $-C(=NR_6)NH_2$, 기 $-NH-C(=NR_6)NH_2$ 또는 기 $-(CH_2)_n-NHR_6$ (여기서, R_6 는 수소원자, 저급알킬기, 하이드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급하이드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 $-(CH_2)_n-$ 부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 신규한 술폰아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물은 우수한 항트롬빈 활성을 갖는 술폰아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용될 수 있는 염 또는 수화물 및 이들을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 의약조성물에 관한 것이다.

배경기술

혈전은 응집한 혈소판과 피브린으로부터 되며, 협심증이나 심근경색 등의 허혈성 질환, 뇌경색 등의 뇌혈관장애, 동맥! 전색전증, 폐색전증 등의 정맥혈전증이나 범발성(汎發性) 혈관내 혈액응고 증후군(DIC) 등의 발생이나 질병의 악화에 관한다.

항혈전작용은 아스피린, 디피리다몰, 아프로스타질 등의 항혈소판약과 와파린(warfarin), 헤파린, 아르가트로반 등의 항응고약으로 분류되며, 그 중 항혈소판약의 다수는 경구용 약이나, 그의 효과에 대하여는 의문이 많다. 한편, 항응고약쪽은 ; 구용 약으로는 와파린뿐이며, 비터린K에 길항하는 것으로 응고인자의 생성을 저해하나, 피부과사나 치기형성(催奇形性)을 등의 부작용이 있으며, 또한 약물 상호작용이 많다. 따라서, 와파린과는 작용기전이 다른 경구용 항응고약의 출현이 온 상적으로 요망되고 있다.

트롬빈은 혈액응고의 최종 스텝의 활성인자에서 피브리노겐에 작용하여 피브린을 생성한다. 트롬빈 저해약으로 아르가트로반, 트라벨립드(D-Phe-Pro-Arg-H의 합성유도체)와 히루딘을 들 수 있으나, 모두 주사제이며, 혈전증의 치료나 예방에 한 장이 투여가 가능한 경구용 약제가 바람직하다.

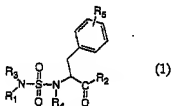
즉리, 혈전형성에는 혈소판 응집이 중요하다고 고려되어 항혈소판약이 범용되어 왔다. 그러나, 최근에 이르러, 트롬빈이 용체를 통하여 혈소판 응집을 강력하게 유발하는 것이 명백하게 되고, 항트롬빈약은 트롬빈 수용체의 활성화를 저해하여 소판 응집도 억제하는 것으로 보고되어 있다(藤原のあゆみ, 167, 484 (1993); Journal of Biological Chemistry, 268, 47 (1993); 통 268, 15605(1993) 등 참조).

또한, 경피적 관상동맥협착술(PTCA) 수술간주의 혈관경화증에서 트롬빈 수용체의 발현이 10배이상으로 되는 것에 대한 고도 있으며, 종래 치료법이 없었던 재협착의 예방에 항트롬빈 저해약이 사용할 수 있는 가능성이 있다. 따라서, 경구가능 하고, 부작용이 적은 트롬빈저해약은 그의 개발이 조급히 요망되고 있는 것이 실상이다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 상기 문제를 감안하여 경구가능하고, 부작용이 적은 항트롬빈약에 대하여 예의 연구를 거듭한 결과, 특정 스펙트럼 유도체가 우수한 효과를 나타냄을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

즉, 본 발명은 일반식(1)



[식중, R₁은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R₂는 치환기를 갖고 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어 좋은 질소원자 함유 복소환을 나타내고, R₃는 기 A-(CH₂)_m- (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 치환되어 있어도 좋은 저급실록소알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 나타내며, 또한 -(CH₂)_n-부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 나타내고, R₄는 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내고, R₅는 기 -C(=NR₆)NH₂, 기 -NH-C(=NR₆)NH₂ 또는 기 -(CH₂)_n-NHR₆ (여기서, R₆는 수소원자, 저급알킬기, 하이드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급퀴스카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기 또는 저급하이드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 -(CH₂)_n-부분은 1개이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 신규한 스펙트럼 유도체에 관한 것으로 더 상세히는 항트롬빈 저해활성을 갖는 스펙트럼 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용될 수 있는 염 또는 화물 및 이들을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 의약품조성에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 최량의 형태본 발명에 있어서, 특히 한정하지 않는 경우, 다음 용어는 아래의 의미를 나타낸다.

저급알킬기란 탄소수 1~6, 바람직하기로는 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬기를 의미하며, 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, n-부틸기, n-부틸기, i-부틸기, s-부틸기, t-부틸기 등을 들 수 있다.

저급알콕시기란 탄소수 1~6, 바람직하기로는 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분지쇄상의 알콕시기를 의미하며, 예를 들면 t-부틸기, 에톡시기, n-프로폭시기, n-부톡시기, n-부톡시기, s-부톡시기, t-부톡시기 등을 들 수 있다.

아미노보호기란 일반식(1)의 합성과정에서, R₁이 결합하는 아미노기를 보호할 수 있는 기이며 좋고, 일반적으로 사용할 수 있는 아미노보호기가 이용될 수 있다. 이와 같은 아미노보호기로서는, 예를 들면 포르밀기, 아세틸기, 벤조일기, 트로부우로아세틸기, 벤질옥시카르보닐기, 메톡시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기, 프트로일기, 벤질기, 토실기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 t-부톡시카르보닐기를 들 수 있다.

소속사출한, 육사진한, 폐측사진한, 티아출한, 티아출리던한, 벤조티아출한, 미소티아출한, 티아진한, 육사티아출한, 육사티아진한, 티아티아출한, 티아티아진한, 디티아진한, 몰포탄한 등을 들 수 있으며, 이들 중, 피페리딘한, 피페라진한, 이소퀴놀린한, 테트라히드로미소퀴놀린한 등이 바람직하다. 치환기를 갖는 것으로서는 예를 들면, N-아세틸피페라진한, N-메틸몰포핀피페라진한, 4-메틸피페리딘한 등을 바람직한 예로서 들 수 있다.

또한, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 핵소환이란 헤테로원자로서 1개이상의 질소원자, 산소원자 또는 황원자를 함유하고 있는 3~7원환의 포화 또는 불포화 핵소환을 의미하고, 다시 3~7원환 이외의 방향환, 핵소환, 시클로알킬환이 1개이상 축합하고 있어도 좋다. 환상의 탄소원자에 결합하는 임의의 수소원자는 1개이상의 치환기로 치환되어어도 좋으며, 이러한 치환기의 예는 전술한 아릴기의 치환기와 같은 것을 들 수 있다. 이와 같은 핵소환의 예로서는 전술한 질소원자 함유 핵소환 이외에 예를 들면, 피란한, 푸란한, 테트라하이드로피란한, 테트라하이드로푸란한, 티오펜한, 벤조티오한, 디하이드로벤조티오펜한, 벤조푸란한, 이소벤조푸란한, 크로만한, 크로맨한, 디벤조푸란한, 이소크로만한, 페녹시핀한, 크산틴한, 티안트렌한, 벤조디옥산한, 벤조디옥소한, 티오란한 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 벤조티오펜한을 들 수 있다.

아실기란 카르복실산의 카르복실기의 OH를 제거한 기이며, 예를 들면 포르밀기, 아세틸기, 프로피오닐기, 부티릴기, 바실기, 옥살릴기, 말로닐기, 숙시닐기, 벤조일기, 플루오일기, 나프토일기, 프탈로일기, 피콜리딘카르보닐기, 피리딘카르보닐기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 아세틸기, 벤조일기 등을 들 수 있다. 또한 치환되어 있어도 좋은 아실기란 치환로서 저급알킬기, 기타 전기 저급알킬기로 표시되는 것과 같은 기로 치환된 아실기를 의미하며, 예를 들면 치환되어 있어도 좋은 저급알킬카르보닐기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬아미노카르보닐기, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬시카르보닐기 등을 들 수 있다.

아실옥시기란 아실기에 산소원자가 결합한 기를 의미하며, 예를 들면 아세옥시기, 벤조일옥시기 등을 들 수 있다.

저급알킬시카르보닐기란 저급알킬옥시기에 카르보닐기가 결합한 기를 의미하며, 알킬시부분의 탄소수가 1~6, 바람직하기로는 1~4의 기를 나타낸다. 예를 들면, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로톡시카르보닐기, 이소프로톡시카르보닐기, n-부톡시카르보닐기, n-부톡시카르보닐기, s-부톡시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기 등을 들 수 있다.

저급알킬시카르보닐옥시기란 저급알킬시카르보닐기에 산소원자가 결합한 기이며, 알킬시부분의 탄소수가 1~6, 바람직하기로는 1~4의 기를 나타낸다. 예를 들면, 메톡시카르보닐옥시기, 에톡시카르보닐옥시기, 프로톡시카르보닐옥시기, 이소프로톡시카르보닐옥시기, n-부톡시카르보닐옥시기, n-부톡시카르보닐옥시기, s-부톡시카르보닐옥시기, t-부톡시카르보닐옥시기 등을 들 수 있으며, 바람직하기로는 메톡시카르보닐옥시기, 에톡시카르보닐옥시기 등을 들 수 있다.

허드록시알킬카르보닐옥시기란 전기 저급알킬기에 1개이상의 허드록시기나 치환된 기에 카르보닐옥시기(COO)가 결합한 것을 나타내며, 예를 들면, 허드록시메틸카르보닐옥시기, 2-허드록시메틸카르보닐옥시기, 2,3-디허드록시프로필카르보닐옥시기 등의 알킬부분의 탄소수가 1~6, 바람직하기로는 1~4의 기를 들 수 있다.

할로겐원자로서는 불소원자, 염소원자, 브롬원자 또는 요드원자를 들 수 있다.

저급알킬술폰기란 전기 저급알킬기에 술폰기가 결합한 기이며, 탄소수가 1~6, 바람직하기로는 1~4의 것을 들 수 있으며, 예를 들면 메틸술폰기, 에틸술폰기, n-프로필술폰기, i-프로필술폰기 등을 들 수 있다.

또한, 아릴술폰기란 전기의 아릴기에 술폰기가 결합한 기를 의미하며, 예를 들면 페닐술폰기, 나프틸술폰기 등이 바람직한 예로서 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 저급알킬술폰기 및 치환되어 있어도 좋은 아릴술폰기는 전기 저급알킬술폰기 및 아릴술폰기의 탄소원자에 결합하는 임의의 수소원자가 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 기를 나타내며, 치환기의 예로서 전기 아릴기의 치환기로서 기재한 것과 같은 것을 들 수 있다. 이와 같은 예로서는, 예컨대, p-클로로페닐술폰기, 트리플루오로페닐술폰기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 아미노술폰기란 전기의 치환되어 있어도 좋은 아미노기에 술폰기가 결합한 기로, 예를 들면 p-아미노페닐, 벤질아미노술폰기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 저급알킬술폰기란 전기 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기에 술폰기가 결합한 기를 의미하며, 예를 들면 메톡시술폰기, 벤질옥시술폰기 등이 바람직한 예로서 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬옥시술폰기란 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기에 산소원자를 개재하여 술폰기인 결합한 기를 의미하며, 예를 들면 시클로헥실옥시술폰기, 시클로헥실옥시술폰기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬술폰기란 전기 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기에 술폰기가 결합한 기로, 예를

면 시클로헥실술포닐기, 시클로펜틸술포닐기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환술포닐기란 치환되어 있어도 좋은 복소환기에 술포닐기가 결합기를 의미하여, 예를 들면 4-퀴놀릴술포닐기, 8-테트라하드로퀴놀릴술포닐기 등을 바람직한 예로서 들 수 있다.

또한, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기란, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬옥시술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아미노술포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시술포닐기 또는 치환되어 있어도 좋은 아릴술포닐기를 나타낸다.

치환되어 있어도 좋은 카르복실기란 전기 치환되어 있어도 좋은 아실기에 옥시기가 결합된 기를 의미하여, 예를 들면 메틸카르보닐옥시기, 에틸카르보닐옥시기, 이소프로필카르보닐옥시기, 페닐카르보닐옥시기, 시클로헥실카르보닐옥시기 등을 들 수 있다.

저급알콕시알킬기란 전기 저급알킬기가 결합된 기를 의미하여, 예를 들면 메톡시메틸기, 메톡시에틸기, 부톡시메틸기, 1-에톡시에틸기, 1-(이소프로톡시)에틸기 등을 들 수 있다. 또한 저급알콕시알킬기의 알콕시기 또는 알킬의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

저급히드록시알킬기란 전기 저급알킬기에 1개 이상의 히드록시기이 치환된 기를 의미하여, 예를 들면 히드록시메틸기, 2-히드록시에틸기, 1-히드록시에틸기, 3-히드록시-n-프로필기, 2,3-디히드록시-n-부틸기 등을 들 수 있다. 또한 저급히드록시알킬기의 알킬기의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

저급아미노알킬기란 전기 치환되어 있어도 좋은 아미노기에 전기 저급알킬기가 결합된 기를 의미하여, 예를 들면 1-부틸아미노에틸기, 2-아미노에틸기, 2-아미노에틸기, 벤질아미노에틸기, 메틸아미노에틸기, 2-메틸아미노에틸기, 등을 들 수 있다. 또한 저급아미노알킬기의 알킬기의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

저급카르복실알킬기란 전기 치환되어 있어도 좋은 카르복실기에 전기 저급알킬기가 결합된 기로, 예를 들면, 아세틸옥시메틸기, 2-아세틸옥시에틸기, 에틸카르보닐옥시메틸기, 시클로헥실카르보닐옥시메틸기, 시클로프로필카르보닐옥시메틸기, 이소프로필카르보닐옥시메틸기 등을 들 수 있다. 또한 저급카르복실알킬기의 알킬기의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

저급카르보닐아미노알킬기란 전기 치환되어 있어도 좋은 아실기에 전기 저급아미노알킬기가 결합된 기를 의미하여, 예를 들면, 아세틸아미노에틸기, 2-아세틸아미노에틸기, 1-부틸옥시카르보닐아미노에틸기, 에틸카르보닐아미노에틸기, 시클로프로필아미노에틸기, 2-세틸아미노에틸기, 벤질옥시카르보닐아미노에틸기 등을 들 수 있다. 또한 저급카르보닐아미노알킬기의 아미노기 또는 알킬의 부분은 전기 알킬기에서 나타낸 치환기와 같은 기로 치환되어 있어도 좋다.

치환되어 있어도 좋은 저급알킬티오기란 전기 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기에 티오기가 결합된 기로, 예를 들면 메틸티오기, 에틸티오기, 이소프로필티오기, n-부틸티오기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬티오기란 전기 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기에 티오기가 결합된 기를 의미하여, 예를 들면 시클로프로필티오기, 시클로부틸티오기, 시클로펜틸티오기, 시클로헥실티오기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 아릴티오기란 전기 치환되어 있어도 좋은 아릴기에 티오기가 결합된 기로, 예를 들면 페닐티오기, 1-n-프틸티오기, 2-n-프틸티오기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋고, 축합되어 있어도 좋은 복소환티오기란 전기 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 소환기에 티오기가 결합된 기로, 예를 들면 4-퀴놀릴티오기, 8-테트라하드로퀴놀릴티오기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 술포닐옥시기란 전기 치환되어 있어도 좋은 술포닐기에 옥시기가 결합된 기로, 예를 들면 p-톨루엔술포닐옥시기, 메탄술포닐옥시기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋은 시클로알킬옥시기란 전기 치환되어 있어도 좋은 시클로알킬기에 옥시기가 결합된 기로, 예를 들면 시클로프로필옥시기, 시클로펜틸옥시기, 4-아미노시클로헥실옥시기 등을 들 수 있다.

치환되어 있어도 좋고, 축합되어 있어도 좋은 복소환옥시기란 전기 치환되어 있어도 좋고, 축합되어 있어도 좋은 복소환기에 옥시기가 결합된 기를 의미하여, 예를 들면 4-퀴놀릴옥시기, 8-테트라하드로퀴놀릴옥시기 등을 들 수 있다.

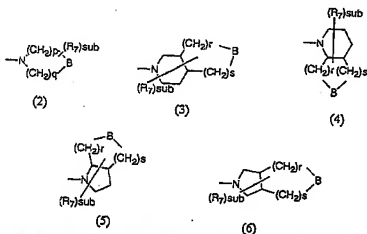
치환되어 있어도 좋은 실릴기란 전기 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기 또는 치환되어 있어도 좋은 아릴기가 동일 또는 1이한 1~3개 결합된 실릴기를 나타내며, 예를 들면 트리메틸실릴기, 트리에틸실릴기, t-부틸디메틸실릴기, t-부틸디페닐실릴기, 트리이소프로필실릴기 등을 들 수 있다.

또한, $-(CH_2)_m-$ 부분 및 $-(CH_2)_n-$ 부분에서 치환되어 있어도 좋은 치환기로서는 전기 아릴기의 치환기로서 기재된 것 같은 것을 들 수 있다.

본 발명 화합물은 약제학적으로 허용될 수 있는 염을 형성할 수 있으며, 이와 같은 염으로서 예를 들면 염산염, 브롬화수산화물, 요드화수산화물, 황산염, 질산염, 인산염 등의 무기산염; 숙신산염, 옥살산염, 푸말산염, 말레인산염, 젖산염, 타르르산염, 시트르산염, 아세트산염, 글리콜산염, 메탄술폰산염, 톨루엔술폰산염 등의 유기산염을 들 수 있다. 또한, 본 발명 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 수화물을 형성할 수 있다. 더욱이, 본 발명 화합물은 각종의 입체구조를 7 수 있으며, 예를 들면 키랄(chiral) 탄소원자를 중심으로 생각할 때, 그의 절대배치는 D체, L체, DL체의 어느 것이어도 좋다. 이들 화합물도 본 발명에 포함된다. 특히, 일반식(1)중의 치환페닐알라닌 잔기중의 키랄 탄소원자의 절대배치는 L체가 바람직하다.

일반식(1)로 표시되는 화합물에 있어서, R_3 의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 예를 들면 벤질기, 나프틸기 등을 나타내는 화합물, 특히 R_3 가 1-나프틸메틸, 2-페네틸벤질기, 3-브로모나프틸기, 1-이소퀴놀릴기, 2,3-디메톡시벤질기 또는 6-히드록시나프틸기인 화합물은 의약으로서 특히 우수한 효과를 나타내며, 본 발명의 일부를 구성한다.

또한, 일반식(1)에 있어서, R_2 가 기 (2)~(6)



[식중, $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한 R_7 로 치환되어 있어도 좋은 것을 의미하고, R_7 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 급알콕시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 하드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아기, 치환되어 있어도 좋은 아이노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실콕시기, 할로겐원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬술폰기, 치환되어 있어도 좋은 아릴술폰기, 저급알콕시알킬기, 저급하드록시알킬기, 저아이노알킬기, 저급카르복시알킬기, 저급카르보닐아이노알킬기를 나타낸다. B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는 NR

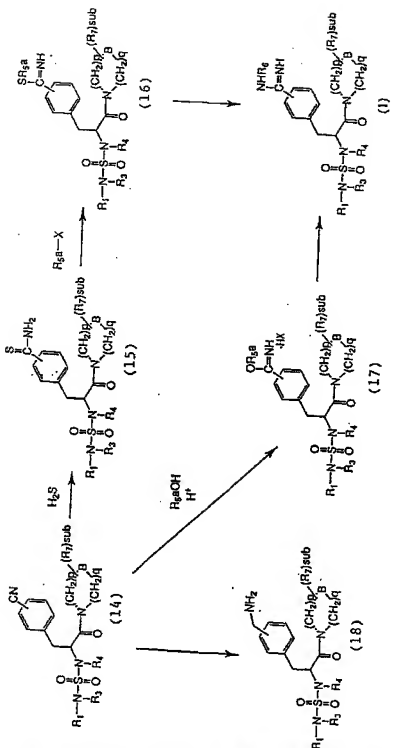
g (여기서, R_8 는 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아이노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술폰기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다) 나타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, p+q가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고 r 및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, r+s가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느 하나인 화합물, 그 중에서도 R_2 가 특히 기(2)인 경우, 특히 치환되어 있어도 좋은 피페리딘기 또는 치환되어 있어도 좋은 피페리딘기인 화합물, 보다 바람직하기로는 R_2 가 N-이세틸피페리딘기, 4-메틸피페리딘기, N-(N,N-디메틸아미노)피페리딘기, 메탄술폰피페리딘기, 벤젠술폰피페리딘기, p-톨루엔술폰피페리딘기인 화합물도 의약으로서 우수한 효과를 나타내며, 본 발명에 포함된다.

또한, 일반식(1)에 있어서, R_6 가 $-(NR_8)NH_2$ (여기서, R_8 는 수소원자, 저급알킬기, 하드록시기, 아실기, 아실콕시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐콕시기 또는 저급하드록시알킬카르보닐콕시기를 나타낸다)인 화합물, 특히 $-C(=NH)NH_2$ 인 화합물도 바람직한 태양으로서 들 수 있다.

더욱이 상기에서 나타난 R_2 , R_3 및 R_6 의 바람직한 치환기를 동시에 2개 또는 3개 갖는 화합물은 특히 바람직한 화합물로 들 수 있다.

다음에 일반식(1)로 표시되는 술폰아미드 유도체의 제조방법에 대하여 설명한다. 본 발명 화합물은 목적으로 하는 화합물에 적합한 반응의 조합에 의해 제조할 수 있으며, 아래에 대표적인 반응 스킴을 식으로 나타내나, 이하의 방법에만 한정되지는 않는다.





(식중, $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, (R_7)_{sub}, B, p$ 및 q 는 전기와 동일한 의미를 나타내고, R_{2a} 는 수소원자 또는 저급알킬기를, R 는 저급알킬기를, X 는 할로겐원자, 히드록시기, 알칸술포닐기, 아릴술포닐기 등의 이알기를 나타낸다).

상기 반응식들에 있어서, 일반식(1), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17) 및 (18)은 문헌 미기재의 신규화합물이다. 일반식(3)의 화합물은 예를 들면 일본국 특허청 5-503300호 공보에 기재된 방법에 동일하게 하여 제조할 수 있다.

일반식(10)의 화합물은 일반식(9)의 화합물 및 일반식(19)의 화합물을 축합반응시킴으로써 얻을 수 있다. 여기서, 사용되는 축합반응으로서의 예를 들면, 통상 사용되는 활성에스테르법, 산무수물법, 아지드법, 산물라이드법, 각종 축합제 등, "티드 합성의 기초와 실제"(1985년丸井 隆 발행)에 나타난 방법 등을 들 수 있다. 사용되는 축합제로서는 N,N' -디시클로헥실 카르보디이미드(DCC), 수용성 카르보디이미드(WSCI), 카르보닐디이미다졸(CDI), 디페닐포스포릴아지드(DPPA), Bop,

악, Pybop 시약 등, 용상 사용되는 시약을 들 수 있다. 일반식(19)의 화합물은 용상 일반식(9)의 화합물에 대하여 1.0~10.0 당량, 바람직하기로는 1.0~5.0당량 사용한다.

일반식(11)의 화합물은 일반식(9)의 화합물로부터, 적당한 용매중, 염기존재하 또는 부존재하에서 적당한 알코올류 및 여러 다른 클로로술포노이소시아네이트 등의 이소시아네이드류를 반응시킴으로서 카르비메이트 화합물을 얻는다. 여기서 사용되는 용매로서는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디클로로메탄, 에틸아세테이트 등을 들 수 있으며, 또한 염기로서는 트리에틸아민, 피리딘 등의 유기 염기를 들 수 있다. 또한 알코올류로서는 1-부틸알코올, 벤질알코올 등이 사용되며, 또한 클로로포노이소시아네이트 대신에 포스겐 등을 사용하여 반응시킬 수 있다. 이 반응은 용상 -80℃~30℃의 온도조건하, 0.5~1시간 반응에서 수행될 수 있다. 이 반응에서, 사용되는 이소시아네이드류는 용상 일반식(9)의 화합물에 대하여 1.0~5.0:1, 바람직하기로는 1.0~1.2당량 사용되며, 알코올류는 1.0~5.0당량, 바람직하기로는 1.0~1.2당량 사용된다. 얻어진 카르비메이트 화합물은 탈보호함으로써 아민화합물로 유도할 수 있다.

일반식(12)의 화합물은 상기 일반식(11)의 화합물을 얻을 때와 동일한 반응을 일반식(10)의 화합물로부터 행하거나, 또 상기 일반식(10)의 화합물을 얻을 때와 동일한 축합반응을 일반식(11)의 화합물로부터 행함으로써 얻을 수 있다.

일반식(13)의 화합물은 일반식(11)의 화합물로부터 용상 사용되는 알킬화, 알킬화 반응에 의해 얻어진다. 즉, 적당한 용매중, 디메톡시아디카복실산염(DEAD)-트리페닐포스핀 등에 의해 활성화한 일반식(20)으로 표시되는 알코올류(X가 트릭스인 경우)를, 또는 염기 존재 또는 부존재하에서 일반식(20)으로 표시되는 할라이드 화합물 등(X가 할로겐원자 등인 경우)를 반응시킴으로써 얻어진다. 알코올류인 일반식(20)의 화합물로서는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 제올, 벤질알코올 2,3-디메톡시벤질알코올, 1-나프탈렌메탄올, 3-프로모-1-나프탈렌메탄올, 2-페닐벤질알코올 등, 바람직하기로는 2, 디메톡시벤질알코올, 1-나프탈렌메탄올, 2-페닐벤질알코올 등을 들 수 있으며, 할라이드 화합물인 일반식(20)의 화합물로서는, 예를 들면 벤질브로마이드, 1-나프틸메틸브로마이드 등, 바람직하기로는 벤질브로마이드 등을 들 수 있다. 이 공에서 사용되는 용매로서는 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 벤젠 등을 들 수 있으며, 할라이드 화합물 반응시킴의 경우에 사용하여도 좋은 염기로서는 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있다. 반응온도는 -80℃~100℃, 반응시간은 1~240시간의 범위에서 행할 수 있다. 또한 일반식(20)의 화합물은 용상 일반식(11)의 화합물에 대하여 1.0~5.0당량의 범위에서 사용할 수 있다.

일반식(14)의 화합물은 상기 일반식(11)의 화합물로부터 일반식(13)의 화합물로 얻은 경우와 동일한 반응을 일반식(12)의 화합물에 적용함으로써, 또는 상기 일반식(9)의 화합물로부터 일반식(10)의 화합물을 얻는 경우와 동일한 축합반응을 일반식(13)에서 행함으로써 제조할 수 있다.

일반식(15)의 화합물은 적당한 용매중, 염기 존재하 또는 부존재하에서 일반식(14)의 화합물에 환화수소를 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 여기서 사용되는 용매로서는 피리딘, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-프로판올 등을 들 수 있으며, 염기를 용하는 경우, 염기로서는 피리딘, 트리에틸아민, 디에틸아민 등을 들 수 있다. 반응온도는 0~100℃, 반응시간은 1~72시간의 범위에서 행할 수 있다.

일반식(16)의 화합물은 일반식(15)의 화합물로부터 적당한 용매중, 염기 존재하 또는 부존재하에서 알킬할라이드류를 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 알킬할라이드류로서는, 예를 들면 메틸아이오다이드, 에틸아이오다이드 또는 메틸아이오다이드 등을 들 수 있다. 이 공정에서 사용될 수 있는 용매로서는 아세톤, 메탄올, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란 등을 들 수 있고, 용상 일반식(16)의 화합물에 대하여 1.0~2.0 당량 사용된다. 알킬화 반응시킴을 위하여, 예를 들면 0~100℃의 온도조건하, 0.1~10시간에서 행할 수 있다. 또한, 여기서 사용하는 알킬할라이드류는 일반식(9)의 화합물에 대하여 1.0~20.0당량의 범위에서 사용할 수 있다.

일반식(15)의 화합물은 일반식(14)의 화합물에 저급알코올 용매중, 강산을 가함으로써 얻을 수 있다. 여기서 사용되는 저급알코올 용매인 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-프로판올 등을 들 수 있다. 또한 강산으로서서는 염산, 황산, 질산, 아세트산 p-톨루엔술포산, 메탄술포산 등, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 강산은 일반식(14)의 화합물에 대하여 1~1000 몰, 바람직하기로는 100~300 당량으로 사용할 수 있다. 반응온도는 -30~30℃, 반응시간은 1~48시간의 범위에서 행할 수 있다.

일반식(1)의 화합물은 적당한 용매중, 일반식(16)의 화합물에 알모늄염류 또는 알킬알모늄염류를 반응시키거나, 일반식(17)의 화합물에 알모니아를 반응시킴으로써 얻어진다. 여기서 사용되는 알모늄염류로서는, 예를 들면 헤르클로알모늄이 테이트 등을 들 수 있고, 용상 일반식(16)의 화합물에 대하여 1.0~2.0 당량 사용된다. 알킬화 반응시킴을 위하여, 예를 들면 메틸알모늄아세테이트 등을 들 수 있고, 용상 일반식(16)의 화합물에 대하여 1.0~2.0 당량의 범위에서 사용할 수 있다. 공정에서 반응온도는 0~100℃, 반응시간은 1~72시간의 범위에서 수행할 수 있다.

또한, 본 발명 화합물의 일부를 구성하는 일반식(18)의 화합물은 일반식(14)의 화합물로부터 용상 행하여지는 환원반응을 행함으로써 제조할 수 있다. 여기서 사용되는 환원반응으로서서는, 예를 들면 백금, 팔라듐, 탄소-팔라듐, 탄소-백금, 라네 니켈 등의 촉매존재하에서 수소를 첨가시키는 방법 또는 염화수소, 아연, 황화나트륨, 알루미늄아말감, 염화제1크롬, 니트로솔메탈, 니트로포르마이드라이드, 리튬알루미늄 할라이드 등의 용상 사용되는 환원제를 사용하여 환원시키는 방법을 들 수 있다. 이 공정에서 반응온도는 -80~100℃, 반응시간은 1~72시간의 범위에서 수행할 수 있다.

이와 같이 하여 얻어지는 일반식(1)의 화합물은 추출, 결정화, 재결정, 각종 크로마토그래피 등의 통상의 화학조작에 의해 분리 정제할 수 있다. 본 발명 화합물은 적당한 무형제, 희석제, 보조제, 흡윤제, 완벽제, 담체 등, 기타 향료, 착색제, 감미제, 방습제, 보존제 등과 함께 제제화할 수 있다. 예를 들면, 과립제, 세립제, 산제, 정제, 캡슐제, 시럽제, 액제, 현탁제, 제, 등립건조제 등의 경구 또는 정맥내, 근육내 또는 피하투여 등의 주사제로서 사용할 수 있다. 또한 파르제, 연고제 등으로 제형화하여 경구 흡수제로서도 사용할 수 있다. 더욱이 좌제로서도 사용할 수 있다.

고형제제를 제조할 때에 사용하는 무형제로서는, 예를 들면 락토오스, 자당, 전분, 알크, 셀룰로오스, 덱스트린, 카오린, 산칼슘 등을 사용할 수 있다. 경구투여를 위한 액제제, 즉 유제, 시럽제, 현탁제, 액제 등은 일반적으로 사용되는 불활성인 희석제, 예를 들면 물 또는 식염수 등을 함유할 수 있다. 액제제제에 있어서는 젤라틴과 같은 흡수될 수 있는 물질의 존재에 함유시켜도 좋다. 비경구투여의 제제, 즉 주사제, 좌제 등의 제조에 사용되는 용제 또는 현탁제로서는 예를 들면 물, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 변질알코올, 에틸 올레에이트, 라세린 등을 들 수 있다. 좌제에 사용될 수 있는 기재는, 예를 들면 카카오 버터, 유화카카오 버터, 라우린 버터, 위협콜 등을 들 수 있다. 제제의 조제방법은 통상의 방법에 따른다.

본 발명 화합물을 사람에 투여하는 경우는 환자의 연령, 성별, 병제, 체중, 증상, 체질 등에 따라 적당하게 선택할 필요가 있으나, 통상 일반식(1)의 화합물로서 1일 0.1~1800 mg, 바람직하기로는 1~600 mg의 범위를 1일 1회 또는 적당한 간격으로 2~3회 나누어 투여하여도 좋으며, 간헐 투여하여도 좋다.

실시예

이하, 본 발명을 참고예 및 실시예를 들어 더욱 상세히 설명하나, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다.

참고예 1 Na-(tert-부틸옥시카르보닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성 Na-(tert-부틸옥시카르보닐)-3-아노페닐알라닌 2.45 g (8.44 mmol; 1.0 eq)를 디클로로메탄 30 mL 및 에틸아세테이트 30 mL에 용해하고, 수층을 카르토 디아미드 염산염(WSC) 3.2 g (16.9 mmol; 2.0 eq) 및 아세틸피페라진 1.19 g (9.28 mmol; 1.1 eq)을 가하고, 그대로 2.5일간 교반하였다. 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 조화 탄산수소나트륨 수층액 및 붉은 염산으로 세척하고, 이어서 물로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피(和光 C-200: 이동상 디클로로메탄→디클로로메탄중 메탄올 2.5%→5%→7.5%)하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 2.31 g (5.78 mmol: 수율 68%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃): δ : 1.40(9H,s) 2.09(3H,d J=4.95Hz)

2.92~3.27(2H,m) 3.33~3.72(8H,m) 4.82(1H,br) 5.39(1H,br)

7.33~7.56(4H,m)

참고예 2 3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염의 합성 Na-(tert-부틸옥시카르보닐)-3-시아노페닐알라닌-4-세틸피페라지드 2.31 g (5.78 mmol; 1.0 eq)를 디클로로메탄 25 mL에 용해하고, 빙냉하 브리콜루오로아세트산 25 mL를 가하고, 그대로 16시간 교반하였다. 감압하 용매를 제거하고, 불투연으로 공비한 후, 잔류물에 4N-염산-디옥산 용액을 가하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 메탄올을 가하여 공비한 후, 에테르를 가하여 생성된 침전물을 여과한 후, 세척하고, 조하여 3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염 2.2 g (5.3 mmol: 수율 92%)를 얻었다.

NMR (DMSO): δ : 2.08(3H,s) 3.14~3.77(10H,m)

4.80(1H,br) 7.42~7.87(4H,m)

참고예 3 Na-(tert-부틸옥시카르보닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성 참고예 1과 유사한 방법으로 하 Na-(tert-부틸옥시카르보닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 2.0 g (4.99 mmol: 수율 73%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃): δ : 1.39(9H,s) 2.09(3H,d J=5.94Hz)

2.94~3.73(10H,m) 4.84(1H,br) 5.32(1H,br) 7.32(2H,d,J=8.09Hz)

7.58(2H,d,J=8.09Hz)

참고예 4 4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염의 합성 참고예 2와 유사한 방법으로 하여 4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염 0.93 g (3.1 mmol: 수율 100%)를 얻었다.

실시에 1Na-(tert-부틸옥시카르보닐아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성질소 기류하, 클로솔포닐아소시아메이트 2.02 g (14.3 mmol: 1.2 eq)을 디클로로메탄 20 mL에 용해하고, -40℃~-30℃로 한다. 디클로로메탄 20 mL에 용해한 tert-부탄올 1.06 g (14.3 mmol: 1.2 eq)을 천천히 적하하고, 종료후, -40℃~-30℃에서 2.5시간 교하고, -78℃로 하였다. 디클로로메탄 100 mL에 용해한 3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염 4 g (11.9 mmol: 1.0 eq) 및 트리에틸아민 4.33 g (4.28 mmol: 3.6 eq)를 천천히 적하하였다. 서서히 반응온도를 올려 실온으로 하고, 그로 20시간 교반한다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 묶은 염산으로 세척하고, 이어서 물로 세척을 2회 행하였다. 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(和光 C-200: 이동상 디클로로메탄→디클로로메탄중 에틸아세테이트 20%→50%→75%)하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 3.38 g (7.05 mmol: 수율 59%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃): δ : 1.46(9H,s) 2.09(3H,d J=2.97Hz)

2.95~3.70(10H,m) 4.88(1H,br) 6.30(1H,br) 7.31~7.60(4H,m)

8.45~9.10(1H,br)

실시에 2Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성Na (tert-부틸옥시카르보닐아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 200 mg (0.42 mmol: 1.0 eq)을 디클로로메탄 2 mL에 용해하고, 교반하면서 1-나프틸헥사메탄올 66 mg (0.42 mmol: 1.0 eq) 및 트리페닐포스핀 110 mg (0.42 mmol: 1.0 eq)을 가하였다. 디클로로메탄 1 mL에 용해한 디에틸아조디카르복실레이트 73 mg (0.42 mmol: 1.0 eq)을 천천히 적하하고, 종료후, 실온에서 64시간 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(和光 200: 이동상 디클로로메탄→디클로로메탄중 에틸아세테이트 20%→50%→75%)하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 170 mg (0.274 mmol: 수율 65%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃): δ : 1.40(9H,s) 2.04(3H,d J=7.91Hz) 2.50~3.57(10H,m)

4.39(1H,m) 5.35(2H,m) 6.21(1H,d J=7.59Hz) 7.27~8.15(11H,m)

실시에 3Na-(1-나프틸메틸아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 170 mg (0.274 mmol: 1.0 eq)을 디클로로메탄 1 mL 및 포화 염화수소-에탄올 용액 5 mL에 용해하고, 20시간 방치하였다. 감압하에서 용매를 제거하고, 얻어진 Na-(1-나프틸메틸아미노소포닐)-3-에톡시이미디노카르보닐페닐알라닌-4-아세틸피페라지드(Fab-Ms : 566(M+H))를 포화 염화수소-에탄올 용액 5 mL에 용해하고, 1주일간 방치하였다. 감압하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(和光 시리시어 DM1020 : 이동상 에틸아세테이트-메탄올 20%→50%)하여 Na-(1-나프틸메틸아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 120 mg (0.224 mmol : 수율 82%)를 얻었다.

Fab-Ms : 597 (M+H)+NMR (CDCl₃): δ : 1.95(3H,brs) 2.63~3.60(10H,m) 3.83~4.02(1H,br)

4.15~4.32(1H,br) 4.35~4.57(1H,br) 6.60~8.10(13H,m)

실시에 4Na-(디메틸아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염 200 mg (0.59 mmol : 1.0 eq)를 디클로로메탄 20 mL에 용해하고, 빙냉하 천천히 디메틸술포아일콜로이드 84.7 mg (0.59 mmol: 1.0 eq)를 적하하고, 실온으로 하면서 16시간 교반하였다. 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액, 묶은 염산, 물로 순차 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 제거하여 Na-(디메틸아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 80 mg (0.2 mmol : 수율 33%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃): δ : 2.09(3H,brd, J=5.28Hz) 2.66(6H,brd, J=4.94Hz)

3.10~3.81(10H,m) 4.43(1H,dd J=16.83 7.26Hz) 5.65(1H,d,J=9.57Hz)

7.28~7.68(4H,m)

실시에 5Na-(디메틸아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수득하여 Na-(디메틸아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 38 mg (0.09 mmol : 수율 46%)를 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.97(3H,s) 2.50(6H,t,J=1.82Hz) 2.70~3.70(10H,m)

4.40(1H,br) 6.70~7.25(1H,br) 7.32~7.34(2H,d,J=4.62Hz)

7.60~7.68(2H,m)

실시에 6Na-(tert-부틸 옥시카르보닐아미노술포닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 1과 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸 옥시카르보닐아미노술포닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 510 mg (1.06 mmol : 수율 71%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.46(9H,s) 2.09(3H,d,J=3.96Hz)

3.05(2H,d,J=7.26Hz), 3.00~3.20(1H,br) 3.25~3.78(7H,br) 4.90(1H,br)

6.36(1H,dd,J=18.8 8.58Hz) 7.36(2H,d,J=8.09Hz) 7.60(2H,d,J=8.09Hz)

8.65~9.25(1H,br)

실시에 7Na-(벤질(tert-부틸 옥시카르보닐)아미노술포닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 2와 :
사한 방법으로 수행하여 Na-(벤질(tert-부틸 옥시카르보닐)아미노술포닐)-4-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 80 mg (0.14 mmol : 수율 40%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.44(9H,s) 2.07(3H,brs) 2.70~3.63(10H,m)

4.28~4.60(1H,br) 4.80(2H,brs) 6.23(1H,brs) 7.16~7.70(9H,m)

실시에 8Na-(벤질(tert-부틸 옥시카르보닐)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 2와 :
사한 방법으로 수행하여 Na-(벤질(tert-부틸 옥시카르보닐)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 0.6 (1.4 mmol : 수율 50%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.46(9H,s) 2.09(3H,s) 2.55~3.60(10H,m)

4.19~4.42(1H,m) 4.75~4.89(2H,m) 6.11(1H,d,J=7.26Hz)

7.25~7.71(9H,m)

실시에 9Na-(벤질아미노술포닐)-4-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여 Na-(벤질아미노술포닐)-4-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 52 mg (0.107 mmol : 수율 87%)를 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.97(3H,s) 2.75~3.85(12H,m) 4.38(1H,m)

7.19~7.90(12H,m)

실시에 10Na-(벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여 Na-(벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 600 mg (1.23 mmol : 수율 87%)를 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.96(3H,s) 2.75~3.60(10H,m) 3.57(1H,d,J=14.84Hz)

3.78(1H,d,J=14.85Hz) 4.41(1H,m) 6.30~7.43(7H,m) 7.55~7.80(2H,m)

실시에 11Na-(tert-부틸 옥시카르보닐(2-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸 옥시카르보닐(2-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 170 mg (0.27 mmol : 수율 65%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.47(9H,s) 2.24~2.62(2H,m) 2.73~3.55(8H,m)

3.98~4.24(1H,m) 4.99(2H,d,J=2.93Hz) 6.28(1H,brs) 7.10~8.00(11H,m)

실시에 12Na-(2-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여 Na-(2-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 116 mg (0.21 mmol : 수율 78%)를 얻었다.

Fab-MS : 537(M+H)+ NMR (DMSO) : δ : 1.96(3H,s) 2.76~4.00(10H,m) 4.47(1H,m)

7.32~7.92(11H,m)

실시에 13Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-시클로헥실에틸)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성
실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-시클로헥실에틸)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라
닌-4-아세틸피페라지드 200 mg (0.34 mmol : 수율 80%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 0.80~1.78(13H,m) 1.50(9H,s) 2.10(3H,br)

2.94~3.70(12H,m) 4.68~4.88(1H,br) 6.14~6.30(1H,br) 7.40~7.76(4H,m)

실시에 14Na-(2-시클로헥실에틸아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한
방법으로 수행하여 Na-(2-시클로헥실에틸아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 100 mg (0.197
mmol : 수율 58%)를 얻었다.

Fab-MS : 507(M+H)+ NMR (DMSO) : δ : 0.60~0.76(13H,m) 1.99(3H,s) 2.28~3.65(12H,m)

4.36~4.50(1H,m) 7.24~7.76(4H,m)

실시에 15Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-n-프로필)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합
성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-n-프로필)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라
닌-4-아세틸피페라지드 250 mg (0.42 mmol : 수율 99%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.47(9H,s) 1.80~2.01(2H,m) 2.07(2H,brd,J=4.87Hz)

2.54~2.70(2H,m) 2.84~3.67(12H,m) 4.46~4.82(1H,m) 5.98~6.10(1H,m)

7.10~7.76(9H,m)

실시에 16Na-(3-페닐-n-프로필아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한
방법으로 수행하여 Na-(3-페닐-n-프로필아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 130 mg (0.25
mmol : 수율 60%)를 얻었다.

Fab-MS : 515(M+H)+ NMR (DMSO) : δ : 1.53~1.70(2H,m) 1.98(3H,s) 2.30~2.63(2H,m)

2.75~3.55(12H,m) 4.38(1H,dd,J=7.26 7.26Hz) 7.10~7.72(9H,m)

실시에 17Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실
시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸
피페라지드 250 mg (0.38 mmol : 수율 92%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.36(9H,s) 2.09(3H,brd,J=5.61(Hz) 2.74~3.57(10H,m)

4.60~4.78(3H,m) 6.14(1H,brd,J=8.58Hz) 7.18~7.75(13H,m)

실시에 18Na-(2-페닐벤질아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으
로 수행하여 Na-(2-페닐벤질아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 90 mg (0.16 mmol : 수율 41%)
얻었다.

Fab-MS : 563(M+H)+ NMR (DMSO) : δ : 1.98(3H,s) 2.56~3.88(12H,m) 4.30~4.45(1H,m)

7.10~7.88(13H,m)

실시에 19Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐옥시벤질)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합
성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐옥시벤질)아미노소포닐)-3-시아노페닐알라닌-4
아세틸피페라지드 230 mg (0.34 mmol : 수율 82%)를 얻었다.

Fab-MS : 662(M+H)+ NMR (CDCl₃) : δ : 1.42(9H,s) 2.07(3H,brd,J=4.39Hz) 2.70~3.60(10H,m)

4.38~4.55(1H,m) 4.77(2H,s) 6.25(1H,brd, J=7.31Hz) 6.80~7.75(13H,m)

실시에 20Na-(3-페닐옥시벤질아미노소포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방

으로 수행하여 Na-(3-페닐옥시벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 138 mg (0.24 mmol : 수율 68%)를 얻었다.

Fab-MS : 579(M+H)⁺ NMR (DMSO) : δ : 1.96(3H,s) 2.74~3.80(12H,m) 4.30~4.50(1H,m)

6.80~7.70(15H,m)

실시에 21Na-(tert-부틸옥시카르보닐(4-페닐벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(4-페닐벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.47(9H,s) 2.04(3H,d,J=3.90Hz) 2.60~3.78(10H,m)

4.10~4.55(1H,m) 4.70~5.04(2H,m) 6.25~6.37(1H,m) 7.20~7.88(13H,m)

실시에 22Na-(4-페닐벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여 Na-(4-페닐벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 90 mg (0.16 mmol : 수율 38%)를 얻었다.

Fab-MS : 563(M+H)⁺ NMR (DMSO) : δ : 1.96(3H,s) 2.64~3.90(12H,m) 4.34~4.50(1H,m)

7.12~7.80(14H,m)

실시에 23Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 245 mg (0.46 mmol : 수율 91%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.20(3H,t,J=7.10Hz) 1.46(9H,s) 2.80~3.02(2H,m)

3.75~3.90(1H,m) 3.92~4.18(2H,m) 5.24(1H,d,J=16.49Hz)

5.45(1H,d,J=16.50Hz) 5.95(1H,d,J=6.6Hz) 7.18~8.18(11H,m)

실시에 24Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 340 mg (0.50 mmol : 수율 100%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.39(9H,s) 2.06(3H,m) 2.78~3.67(14H,m)

4.56~4.90(3H,m) 6.08(1H,d,J=8.28) 7.05~7.77(13H,m)

실시에 25Na-(2-페닐벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사한 방법으로 수행하여 Na-(2-페닐벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 179 mg (0.30 mmol : 수율 72%)를 얻었다.

Fab-MS : 591(M+H)⁺ NMR (DMSO) : δ : 1.96(3H,brs) 2.70~4.00(16H,m) 4.40~4.55(1H,br)

7.04~7.88(14H,m)

실시에 26Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-페닐벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 130 mg (0.22 mmol : 수율 44%)를 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.18(3H,t,J=7.31Hz) 1.38(9H,s) 3.06(2H,d,J=5.85Hz)

4.02~4.13(1H,m) 4.12(2H,q,J=6.82Hz) 4.77(2H,dd,J=26.8 17.06Hz)

5.95(1H,d,J=6.82Hz) 7.16~7.60(13H,m)

실시에 27Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐옥시벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르의 합성실시에

와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐옥시벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 270 mg (0.46 mmol: 수율 93%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.20(3H,t,J=7.07Hz) 1.44(9H,s) 2.90~3.14(2H,m)

3.88~4.00(1H,m) 4.04~4.10(2H,q,J=7.31Hz) 4.77(2H,dd,J=43.4 15.6Hz)

5.97(1H,d,J=6.35Hz) 6.80~7.60(13H,m)

실시에 28Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-페넬벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-페넬벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 180 mg (0.30 mmol: 수율 61%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.16(3H,t,J=7.07Hz) 1.36(9H,s) 2.72~3.05(6H,m)

3.90~4.00(1H,m) 4.09(2H,q,J=7.31Hz) 4.73(2H,d,J=3.41Hz)

5.87(1H,d,J=6.82Hz) 7.00~7.53(13H,m)

실시에 29Na-(tert-부틸옥시카르보닐(4-페넬벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(4-페넬벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 230 mg (0.40 mmol: 수율 81%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.15(3H,t,J=7.09Hz) 1.51(9H,s) 2.90~3.10(2H,m)

3.88(1H,dd,J=5.94 5.94Hz) 4.00~4.09(2H,m) 4.85(2H,dd,J=64.33 15.51Hz)

5.92(1H,d,J=6.6Hz) 7.28~7.70(13H,m)

실시에 30Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-2-(피콜리딘-1-일카르보닐)-n-프로필)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르의 합성Na-(tert-부틸옥시카르보닐아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 200 mg (0.5 mmol: 1.0 eq)을 디클로로메탄 2 mL에 용해하고, 교반하면서 3-페닐-2-(피콜리딘-1-일카르보닐)-n-프로필알코올 117 mg (0 mmol: 1.0 eq) 및 트리페닐포스핀 82 mg (0.5 mmol: 1.0 eq)를 가했다. 디클로로메탄 1 mL에 용해한 디에틸아조디카르보실레이트 87 mg (0.5 mmol: 1.0 eq)을 천천히 적하하고, 종료후, 실온에서 5일간 교반했다. 60℃에서 가열하고, 6시간 반하고, 다시 용매를 클로로포름으로 대체하고, 5시간 환류 교반했다. 감압하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 칼럼크로마토그래피(和光 C-200: 이동상 에틸아세테이트 : n-헥산 = 1 : 1 → 2 : 1)하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-2-(피콜리딘-1-일카르보닐)-n-프로필)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 45 mg (0.073 mmol: 수율 15%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.15~1.35(3H,m) 1.40~1.85(4H,m)

1.49 및 1.50(9H,2xs) 2.47~2.66(1H,m) 2.70~3.00(2H,m) 3.04~3.54(6H,m)

3.30~4.54(5H,m) 6.06~6.20(1H,m) 7.10~7.68(9H,m)

실시에 31Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3,3-디페닐-n-프로필)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3,3-디페닐-n-프로필)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 68 mg (0.10 mmol: 수율 24%)을 얻었다.

Fab-MS : 696(M+Na)+ NMR (CDCl₃) : δ : 1.51(9H,s) 2.00~2.13(2H,m) 2.28~2.47(2H,m)

2.80~3.62(12H,m) 3.88~4.00(1H,m) 4.64~4.80(1H,m)

6.15~6.27(1H,m) 7.14~7.80(14H,m)

실시에 32Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3,3-디페닐-n-프로필)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르의 합성실시에 2와 유사한 방법으로 수행하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3,3-디페닐-n-프로필)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸에스테르 219 mg (0.37 mmol: 수율 74%)을 얻었다.

Fab-MS : 614(M+Na)+ NMR (CDCl₃) : δ : 1.15(3H,t,J=7.09Hz) 1.46(9H,s) 2.28~2.41(2H,m)

3.06~3.20(2H,m) 3.52~3.65(2H,m) 3.93(1H,t,J=7.76Hz)
 4.01~4.17(2H,m) 4.24(1H,dd,J=13.2 6.27) 5.92(1H,d,J=7.26Hz)
 7.15~7.56(14H,m)

실시에 33Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2,2-디페닐에틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성 Na-(tert-부틸옥시카르보닐아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 200 mg (0.43 mmol: 1.0 eq)을 1-로로포름 4 mL에 용해하고, 교반하면서 2,2-디페닐에탄올 256 mg (1.29 mmol: 3.0 eq) 및 트리페닐포스핀 238 mg (1.1 mmol: 3.0 eq)을 가했다. 클로로포름 1 mL에 용해한 디에틸아조디카르복실레이트 225 mg (1.29 mmol: 3.0 eq)을 천천히 첨가하고, 종류후, 5시간 환류 교반하였다. 감압하 용매를 제거하고, 잔류물을 칼럼크로마토그래피(和光 C-200: 이동상 클로로포름: 에틸아세테이트 = 1 : 1 → 2 : 3 → 1 : 2)하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2,2-디페닐에틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 255 mg (0.38 mmol: 수율 90%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.56(9H,s) 2.03(3H,d,J=7.92Hz) 2.55~3.81(14H,m)

5.10~5.28(1H,br) 7.32~7.70(14H,m)

실시에 34Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-카보르티오아미드페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 390 mg (0.82 mmol)을 피리딘 3 mL와 트리에틸아민 6 mL의 혼합액에 넣고, 실온하 황화수소가스를 30분간 버블링한 후 3일간 방치하였다. 반응용액을 물 40 mL 및 에틸아세테이트 40 mL를 가하고, 2N HCl을 가하고, 수층을 pH 4로 한 후에 농축하였다. 유기층은 1N HCl, 이어서 물로 세척한 후에 무수 황산나트륨상에서 건조후, 감압 종류후, 얻어진 잔사를 칼럼크로마토그래피(富士シリシア화학 NH-DM-1020 : 이동상 에틸아세테이트중 메탄올 9%)하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-카보르티오아미드페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 301 mg (0.45 mmol: 수율 73%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ : 1.40(9H,s) 2.08(3H,s) 2.99~3.80(10H,m)

3.48(3H,s) 4.72~4.95(3H,m) 5.18(1H,d,J=7Hz)

5.21(1H,d,J=7Hz) 6.16(1H,brd,J=8Hz) 6.96~7.70(10H,m)

실시에 35

Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성

Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-카보르티오아미드페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 165 mg (0.25 mmol)을 아세트 2 mL에 현탁하고, 메틸아이오다이드 353 mg을 가하고, 50분간 가열 환류하였다. 반응액 감압하 종류후, 얻어진 잔사를 메탄올 2 mL와 암모늄아세테이트 29 mg을 가하고, 4시간 가열 환류한 후, 반응액을 감압 종류후, 얻어진 잔사를 칼럼크로마토그래피(富士シリシア화학 NH-DM-1020 : 이동상 에틸아세테이트중 메탄올 9%)메틸렌클로라이드중 메탄올 9%)하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 101 mg (0.16 mmol: 수율 63%)을 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.29(9H,s) 1.97(3H,s) 2.85~3.60(10H,m) 3.36(3H,s)

4.58(1H,m) 4.71(2H,s) 5.20(2H,s) 6.93~8.31(12H,m)

실시에 36Na-(2-히드록시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(2-메톡시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 중 메탄올 1 mL에 넣고, 4N HCl이 아세타이트 용액 1 mL를 가하고, 17시간 실온에서 교반한다. 반응액을 감압 종류후하여 Na-(2-히드록시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 염산염을 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.97(3H, s), 2.80~3.80(12H, m), 4.50~4.60(1H, m),

6.71~9.48(15H, m).

이동상 17 mg (0.032 mmol)을 남기고, 나머지 부분을 칼럼크로마토그래피(富士シリシア화학 NH-DM-1020 : 이동상 메틸렌클로라이드중 메탄올 20%)하여 Na-(2-히드록시메톡시벤질)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 :

mg (0.106 mmol: 수율 합하여 90%)을 얻었다.

NMR (DMSO) : δ : 1.34(3H,s) 2.50~3.60(10H,m) 3.84(2H,s)

4.45~4.47(1H,m) 5.00~6.60(6H,br) 6.69~7.72(8H,m)

실시예 37 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 4-메탄술포닐피페라지드와 합 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 에틸아세테이트 6.46 g (12.02 mmol)을 0 단을 40 mL에 용해하고, 2N-NaOH 40 mL를 가하였다. 실온에서 16시간 교반하였다. 감압하 용매를 제거하고, 시트르산을 가하여 pH=3~4까지 산성화하여 고체를 생성시켰다. 상층액을 제거하고, 에틸아세테이트 : 물 : 메탄올 = 30 : 10 : 1의 함액을 가한 후, 에틸아세테이트층만을 분리하여 무수 아세트산나트륨에서 건조하였다. 감압하에서 용매를 제거하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 5.74 g (94%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ : 1.34(9H,s) 3.01~3.16(2H,m) 4.01(1H,t, J =5.4Hz)

5.34(2H,s) 7.34~7.94(11H,m)

얻어진 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 1 g (1.962 mmol)을 디클로르메 50 mL에 용해하고, 빙냉하, 디메틸아미노피리딘 480 mg (3.924 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디오 미드 염산염 753 mg (3.924 mmol), 1-메탄술포닐피페라진 염산염 591 mg (2.945 mmol)을 가하고, 3시간 교반하였다. 물을 가하고 디클로르메탄으로 추출하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 묽은 염산으로 세척하고, 이어서 물로 세척하였다. 무수 아세트산나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔유물을 칼럼크로마토그래피(이동상 에틸아세 이트 : n-헥산 = 1 : 1)로 정제하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노페닐알라닌 4-메 톨술포닐피페라지드 300 mg (23%)을 얻었다.

이하, 유사하게 하여 얻었다.

실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
37			CDCl ₃ : 1.34(9H,s) 2.17~2.23(1H,m) 2.60(3H,s) 2.64~2.67(2H,m) 2.77~2.87(5H,m) 3.45~3.48(2H,m) 4.32~4.34(1H,m) 5.28(2H,m) 6.08(1H,d, J =7.80Hz) 7.19~7.59(8H,m) 7.76~8.02(3H,m)
38			CDCl ₃ : 1.40(9H,s) 2.76~3.52(10H,m) 4.50~4.53(1H,m) 5.36(2H,s) 7.38~8.07(12H,m)
39			CDCl ₃ : 0.81~1.01(4H,m) 1.42(9H,s) 2.49~2.73(2H,m) 2.87~2.93(3H,m) 3.20~3.58(6H,m) 4.32(1H,bs) 5.37(2H,q, J =13.1Hz) 6.03(1H,d, J =7.7Hz) 7.36~8.14(11H,m)
40			CDCl ₃ : 1.42(9H,s) 2.45~3.18(8H,m) 2.83(6H,s) 3.30~3.56(2H,m) 4.29~4.31(1H,m) 5.27~5.43(2H,m) 6.06(1H,d, J =7.4Hz) 7.30~8.14(11H,m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
41			CDCl ₃ : 1.41(9H,s) 2.65~3.51(10H,m) 3.73(3H,s) 4.32(1H,q, J =3.3) 5.33~5.37(2H,m) 6.02(1H,d, J =7.5Hz) 7.30~8.10(11H,m)
42			CDCl ₃ : 1.42(9H,s) 1.78~1.86(1H,m) 2.15~2.97(7H,m) 3.14(2H,s) 3.40~3.65(2H,m) 3.74(3H,s) 4.28~4.34(1H,m) 5.32~5.37(2H,m) 6.11(1H,d, J =7.4Hz) 7.32~8.18(11H,m)
43			CDCl ₃ : 1.42(9H,s) 2.46~2.75(2H,m) 2.85~2.92(3H,m) 3.22~3.58(5H,m) 4.27~4.31(1H,m) 5.27~5.44(2H,m) 6.07(1H,d, J =7.5Hz) 7.27~8.15(11H,m)
44			CDCl ₃ : 1.25~1.53(6H,m) 1.43(9H,s) 2.68~2.72(2H,m) 2.80~2.82(1H,m) 2.89~2.92(1H,m) 3.17~3.25(1H,m) 3.50~3.57(1H,m) 4.33~4.35(1H,m) 5.26~5.38(2H,m) 6.21(1H,d, J =7.3Hz) 7.30~8.11(11H,m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)

45				CDCl3 : 1.30(4.5H,s) 1.40(4.5H,s) 2.29-4.72(9H,m) 5.20-5.34(2H,m) 6.17(0.5H,d,J=7.4Hz) 6.26(0.5H,d,J=7.4Hz) 7.17-7.88(15H,m)
46				CDCl3 : 1.44(9H,S) 1.96-2.55(4H,m) 2.27(3H,d,J=10.2Hz) 2.83-3.03(4H,m) 3.45-3.71(4H,m) 4.24-4.36(1H,m) 5.31-5.36(2H,m) 7.36-8.10(11H,m)
47				CDCl3 : 1.41(9H,s), 1.48(9H,s) 2.65-2.70(3H,m) 2.82-2.92(2H,m) 3.01-3.18(2H,m) 3.32-3.44(3H,m) 4.32(1H,q,J=6.9Hz) 5.35(2H,q,J=13.0Hz) 6.09(1H,d,J=7.5Hz) 7.30-8.10(11H,m)
48				CDCl3 : 0.90(3H,t,J=6.63Hz) 1.43(9H,s) 2.61-2.70(3H,m) 2.83-2.96(2H,m) 3.13-3.26(2H,m) 3.34-3.51(3H,m) 4.14-4.22(2H,m) 4.31-4.38(1H,m) 5.32-5.39(2H,m) 6.16(1H,d,J=7.38Hz) 7.29-7.39(3H,m) 7.50-7.61(5H,m) 7.85-8.11(3H,m)
실시예	구조식	MS		NMR(δvalue)
49				CD3OD : 1.42(9H,s) 2.80-2.98(5H,m) 3.30-3.33(2H,m) 3.49-3.56(2H,m) 3.61-3.70(1H,m) 4.41-4.46(1H,m) 5.29-5.40(2H,m) 6.26-6.28(1H,m) 6.58(1H,d,J=8.54Hz) 6.72-6.74(1H,m) 7.35-7.38(3H,m) 7.51-7.59(5H,m) 7.84-7.91(2H,m) 8.09-8.24(2H,m)
50				CDCl3 : 1.44(9H,s) 2.07-2.13(3H,m) 2.25(3H,s) 2.31-2.36(1H,m) 2.64-2.70(1H,m) 2.82-2.99(3H,m) 3.37-3.61(2H,m) 4.36-4.39(1H,m) 5.29-5.45(2H,m) 6.13-6.16(1H,m) 7.32-7.41(3H,m) 7.52-7.59(5H,m) 7.84-7.92(2H,m) 8.09-8.13(1H,m)
51				CDCl3 : 1.34(9H,s) 2.28-2.31(1H,m) 2.67-2.97(7H,m) 3.54-3.58(2H,m) 4.30-4.33(1H,m) 5.20-5.37(2H,m) 6.08(1H,d,J=7.49Hz) 6.74-6.86(3H,m) 7.19-7.27(5H,m) 7.43-7.52(5H,m) 7.76-7.84(2H,m) 7.99-8.04(1H,m)
52				CDCl3 : 1.32(9H,s) 2.63-2.87(6H,m) 2.98-3.22(4H,m) 4.35-4.38(1H,m) 5.22-5.36(2H,m) 6.02(1H,d,J=7.89Hz) 7.20-7.34(3H,m) 7.45-7.51(5H,m) 7.76-8.00(3H,m)
실시예	구조식	MS		NMR(δvalue)
53				CDCl3 : 1.32(9H,s) 1.82-1.86(1H,m) 2.54-2.57(1H,m) 2.69-2.73(2H,m) 2.82-2.87(2H,m) 2.98-3.01(2H,m) 3.32-3.36(1H,m) 3.62-3.65(1H,m) 4.36-4.40(1H,m) 5.26-5.39(2H,m) 6.12(1H,brs) 7.19-7.21(4H,m) 7.51-7.70(9H,m) 7.84-8.05(3H,m)
54				CDCl3 : 1.44(9H,s) 2.41-2.45(1H,m) 2.73-2.78(1H,m) 2.83(6H,m) 2.87-2.99(5H,m) 3.11-3.18(2H,m) 3.51-3.55(2H,m) 4.38-4.41(1H,m) 5.30-5.45(2H,m) 6.05(1H,d,J=7.62Hz) 7.30-7.42(3H,m) 7.53-7.61(5H,m) 7.86-7.94(2H,m) 8.09-8.12(1H,m)
55				CDCl3 : 1.33(9H,s) 1.85-1.90(1H,m) 2.49(3H,s) 2.59-2.69(3H,m) 2.78-2.87(3H,m) 2.91-2.98(1H,m) 3.38-3.41(1H,m) 3.59-3.63(1H,m) 4.33-4.36(1H,m) 5.26-5.41(2H,m) 5.95(1H,d,J=7.68Hz) 7.19-7.26(4H,m) 7.39-7.42(2H,m) 7.52-7.61(6H,m) 7.84-7.95(2H,m) 8.08-8.12(1H,m)
56				CDCl3 : 1.36(3H,t,J=7.44Hz) 1.44(9H,s) 2.37-2.41(1H,m) 2.61-2.78(2H,m) 2.82-2.96(5H,m) 3.02-3.18(2H,m) 3.52-3.55(2H,m) 4.34-4.37(1H,m) 5.33-5.40(2H,m) 6.01(1H,d,J=7.69Hz) 7.30-7.42(3H,m) 7.51-7.61(5H,m) 7.87-7.97(2H,m) 8.10-8.14(1H,m)
실시예	구조식	MS		NMR(δvalue)
57				CDCl3 : 1.44(9H,s) 2.62-2.95(5H,m) 3.12-3.51(5H,m) 3.92-3.97(3H,m) 4.38(1H,brs) 5.35-5.46(2H,m) 5.98(1H,d,J=7.57Hz) 7.31-7.41(3H,m) 7.51-7.60(5H,m) 7.87-7.95(2H,m) 8.13-8.15(1H,m)
				CDCl3 : 1.45(9H,s) 1.81-1.98(1H,m) 2.52-2.61(1H,m) 2.86-3.01(3H,m) 3.30-

58				3.33(3H,m)3.50-3.88(4H,m)4.10-4.32(1H,m)5.32-5.41(2H,m)6.09-6.27(1H,m)7.36-7.43(3H,m)7.50-7.59(5H,m)7.83-7.90(2H,m)9.06-8.12(1H,m)
59				CDCl ₃ :0.85-0.95(3H,m)1.20-1.65(4H,m)2.25-3.00(5H,m)4.20-4.50(2H,m)5.20-5.40(2H,m)6.10-6.30(1H,m)7.25-8.15(1H,m)
60				CDCl ₃ :0.89(3H,d,J=6.46)1.20-1.65(14H,m)2.75-3.15(4H,m)4.20-4.55(2H,m)5.20-5.55(3H,m)6.15-6.35(1H,m)7.25-8.15(1H,m)
실시예	구조식	MS		NMR(δvalue)
61				CDCl ₃ :1.40(9H,s)1.70-2.35(4H,m)2.80-3.20(4H,m)3.60-3.85(2H,m)4.45-4.55(1H,m)5.35-5.45(2H,m)6.0(1H,d,J=7.77)7.25-8.15(1H,m)
62				CDCl ₃ :1.25-1.85(14H,m)2.25-2.85(4H,m)3.65(3H,s)4.15-4.40(2H,m)5.20-5.45(2H,m)6.05-6.15(1H,m)7.20-8.15(1H,m)
63			Mass (ESI): 566 (M+H)+	DQSM-d6 :1.45(3H,t,J=6.97Hz)2.00(3H,s), 2.89(1H,bs)3.00(1H,bs)3.10-3.90(9H,m)4.11(1H,d,J=13.9Hz)4.50-4.70(3H,m)7.36-7.62(7H,m)7.71(1H,d,J=7.02Hz)7.83-7.94(4H,m)8.24(1H,bs), 11.40(1H,bs)12.26(1H,bs)
64				CDCl ₃ :1.36(9H,s), 1.97(3H,s)2.15-2.21(1H,m)2.43-2.47(1H,m)2.51-2.57(1H,m)2.69-3.01(4H,m)3.28-3.40(1H,m)3.66-3.70(2H,m)4.29-4.33(1H,m)5.23-5.27(2H,m)6.01-6.04(1H,m)6.28-6.46(3H,m)6.93-6.96(1H,m)7.40-7.51(4H,m)7.72-7.82(2H,m)7.97-8.01(1H,m)
실시예	구조식	MS		NMR(δvalue)
65				CDCl ₃ :1.36(9H,s), 1.97(3H,s)2.15-2.21(1H,m)2.43-2.47(1H,m)2.51-2.57(1H,m)2.69-3.01(4H,m)3.28-3.40(1H,m)3.66-3.70(2H,m)4.29-4.33(1H,m)5.23-5.27(2H,m)6.01-6.04(1H,m)6.28-6.46(3H,m)6.93-6.96(1H,m)7.40-7.51(4H,m)7.72-7.82(2H,m)7.97-8.01(1H,m)

실시예 66Na-(1-나프틸메틸)아미노소포닐-3-아미리노페닐알라닌 4-메탄소포닐피페라지드의 합성실시예 3과 유사하여 Na-(1-나프틸메틸)아미노소포닐-3-아미리노페닐알라닌 4-메탄소포닐피페라지드 195 mg (74%)를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시예	구조식	MS		NMR (δvalue)
66		Mass (ESI):573 (M+H)+		CD3OD :2.31-2.37(1H,m)2.59(3H,s)2.68-2.90(6H,m)3.03-3.11(1H,m)3.27-3.51(3H,m)4.19-4.38(3H,m)7.29-7.99(11H,m)
67		Mass (ESI):523 (M+H)+		CD3OD :1.90-1.94(2H,m)2.65-2.74(1H,m)2.81-2.89(1H,m)3.14-3.31(6H,m)4.19-4.42(3H,m)7.30-8.01(12H,m)
68		Mass (ESI):563 (M+H)+		CD3OD :0.69-0.74(4H,m)1.62-1.81(1H,m)2.73-3.03(4H,m)3.20-3.52(6H,m)4.20-4.42(3H,m)7.20-7.95(11H,m)
69		Mass (ESI):566 (M+H)+		CD3OD :2.44-3.36(10H,m)2.68(6H,s)3.76(1H,bs)4.21-4.41(3H,m)7.19-8.02(11H,m)
실시예	구조식	MS		NMR(δvalue)
70		Mass (ESI):553 (M+H)+		CD3OD :2.71-3.77(10H,m)3.57(3H,s)4.19-4.41(3H,m)7.21-8.02(11H,m)
71		Mass (ESI):572 (M+H)+		CD3OD :1.79-2.32(4H,m)2.69-2.87(2H,m)2.78(2H,s)3.09-3.50(4H,m)4.23-4.42(3H,m)7.23-8.03(11H,m)
72		Mass (ESI):496 (M+H)+		CD3OD :2.64-3.50(10H,m)4.20-4.41(3H,m)7.22-7.98(11H,m)

73	Mass (ESI): 494 (M+H) ⁺	CD3OD: 1.19-1.52(6H,m) 2.65-2.71(1H,m) 2.83-2.90(1H,m) 3.11-3.42(4H,m) 4.23-4.41(3H,m) 7.27-7.99(11H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
74	Mass (ESI): 542 (M+H) ⁺	CD3OD: 2.19-2.95(4H,m) 3.38-3.77(2H,m) 4.03-4.46(5H,m) 7.01-7.99(15H,m)	
75	Mass (ESI): 523 (M+H) ⁺	CD3OD: 1.98-3.55(12H,m) 1.99(3H,d, J=12.7Hz) 4.28-4.39(3H,m) 7.34-8.08(11H,m)	
76	Mass (ESI): 495 (M+H) ⁺	CD3OD: 1.90-121.98(2H,m) 2.31-2.38(1H,m) 2.45-2.57(2H,m) 2.70-2.73(1H,m) 2.83-2.86(1H,m) 3.01-3.37(3H,m) 4.19-4.42(3H,m) 7.24-7.98 (11H,m)	
77		CD3OD: 1.14(3H,t, J=7.08) 2.63-2.71(2H,m) 2.75-2.81(1H,m) 2.95-3.03(2H,m) 3.09-3.30(6H,m) 3.99(2H,q, J=7.10) 4.20-4.40(3H,m) 7.17-7.48(8H,m) 7.78-7.99(3H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
78		CD3OD: 2.71-2.90(3H,m) 3.04-3.10(2H,m) 3.19-3.43(5H,m) 4.20-4.38(3H,m) 6.56-6.58(2H,m) 7.18-7.47(9H,m) 7.68-7.75(2H,m) 7.95-7.99(2H,m)	
79		CD3OD: 1.65-1.70(1H,m) 1.99(3H,s) 2.10-2.15(3H,m) 2.75-2.82(2H,m) 2.97-3.06(1H,m) 3.20-3.31(3H,m) 4.24-4.40(3H,m) 7.29-7.51(8H,m) 7.71-7.82(2H,m) 7.99-8.02(1H,m)	
80	Mass (ESI): 571 (M+H) ⁺	CD3OD: 2.28-2.32(1H,m) 2.75-2.91(5H,m) 3.25-3.45(4H,m) 4.21-4.41(3H,m) 6.72-6.77(3H,m) 7.09-7.48(10H,m) 7.70-7.80(2H,m) 7.98-8.01(1H,m)	
81	Mass (ESI): 627 (M+H) ⁺	TFA-d: 2.69-2.94(2H,m) 3.20-3.65(8H,m) 4.49-4.61(3H,m) 7.28-7.39(4H,m) 7.47-7.54(4H,m) 7.79-7.87(3H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
82	Mass (ESI): 635 (M+H) ⁺	CD3OD: 2.24-2.27(1H,m) 2.66-2.82(5H,m) 3.22-3.41(4H,m) 4.31-4.36(3H,m) 7.22-7.59(13H,m) 7.79-7.97(3H,m)	
83	Mass (ESI): 602 (M+H) ⁺	CD3OD: 2.48-2.52(1H,m) 2.66(6H,s) 2.71-2.82(2H,m) 2.88-2.95(3H,m) 3.21-3.36(4H,m) 4.30-4.46(3H,m) 7.35-7.52(8H,m) 7.73-7.81(2H,m) 7.98-8.03(1H,m)	
84	Mass (ESI): 649 (M+H) ⁺	DMSO-d6: 1.58-1.61(1H,m) 2.18-2.22(1H,m) 2.43(3H,s) 2.50-2.59(2H,m) 2.80-2.87(4H,m) 3.62-3.69(2H,m) 3.97-4.44(3H,m) 7.16-7.22(3H,m) 7.36-7.55(8H,m) 7.66(1H,s) 7.84-7.97(3H,m)	
85	Mass (ESI): 587 (M+H) ⁺	CD3OD: 1.11-1.16(3H,m) 2.56-2.60(1H,m) 2.75-2.80(2H,m) 2.88-2.94(4H,m) 3.01-3.08(1H,m) 3.22-3.30(2H,m) 3.42-3.49(2H,m) 4.21-4.42(3H,m) 7.26-7.37(4H,m) 7.43-7.49(4H,m) 7.73-7.82(2H,m) 7.98-8.02(1H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
86	Mass (ESI): 566 (M+H) ⁺	CD3OD: 2.66-2.70(1H,m) 2.81-2.85(2H,m) 2.99-3.03(1H,m) 3.20-3.37(6H,m) 4.21-4.41(3H,m) 7.17-7.36(4H,m) 7.42-7.48(4H,m) 7.70-7.78(2H,m) 7.99-8.02(1H,m)	

87	Mass (ESI):510 (M+H) ⁺	CD3OD :1.77-1.79(1H,m)2.64-2.90(4H,m)3.00-3.10(3H,m)3.28-3.43(2H,m)3.52-3.70(2H,m)4.01-4.35(3H,m)7.25-7.49(9H,m)7.70-7.80(2H,m)7.94-7.98(1H,m)
88	Mass (ESI):508 (M+H) ⁺	CD3OD :0.80-0.98(3H,m)1.10-1.55(5H,m)2.25-2.95(5H,m)3.50-3.75(1H,m)3.95-4.45(4H,m)7.05-8.05(11H,m)
89	Mass (ESI):508 (M+H) ⁺	CD3OD :0.70-0.95(3H,m)1.15-1.80(5H,m)1.90-2.85(5H,m)3.45-3.70(1H,m)3.95-4.65(4H,m)7.05-8.05(11H,m)
실시예 90	구조식 MS	NMR(δvalue)
90	Mass (ESI):508 (M+H) ⁺	CD3OD :1.15-1.45(4H,m)2.70-2.95(4H,m)3.30-3.45(1H,m)4.15-4.80(4H,m)7.15-8.05(11H,m)
91	Mass (ESI):566 (M+H) ⁺	CD3OD :1.15-1.65(8H,m)2.30-2.85(4H,m)3.50-3.75(1H,m)3.85-4.40(6H,m)7.10-8.10(11H,m)
92	Mass (ESI):538 (M+H) ⁺	CD3OD:1.20-1.70(5H,m)2.25-2.90(4H,m)3.55-3.65(1H,m)4.05-4.45(4H,m)7.20-8.15(11H,m)
93	Mass (ESI):550 (M+H) ⁺	CD3OD:1.91(3H,d,J=13.2Hz)2.60-2.90(6H,m)2.95-3.38(7H,m)4.17(1H,t,J=12.85Hz)4.26-4.40(2H,m)7.11(1H,m)7.23(1H,m)7.32-7.49(6H,m)7.70-7.81(2H,m)7.97-8.04(1H,m)
실시예 94	구조식 MS	NMR(δvalue)
94	Mass(ESI):552 (M)+575 (M+Na) ⁺	DMSO-d ₆ :1.98(3H,bs)2.78-3.00(3H,m)3.09-3.24(2H,m)3.28-3.59(5H,m and nH ₂ O)3.90-4.02(1H,m)4.20-4.32(1H,m)4.44(1H,q,J=8.13Hz)5.83(2H,bs)7.45-7.63(6H,m)7.66(1H,d,J=8.1Hz)7.92-8.03(2H,m)9.64(1H,s)
95	Mass(ESI):524 (M+H) ⁺	CD3OD :2.06(3H,d,J=8.5Hz)2.78-3.79(11H,m)4.06(2H,s)4.51-4.60(2H,m)7.17-8.12(11H,m)
96	Mass(ESI):510 (M+H) ⁺	CDCl ₃ :1.96(3/2H,s), 2.04(3/2H,s)2.77-2.92(3H,m)3.03-3.26(4H,m)3.35-3.55(3H,m)4.37-4.40(1H,m)4.57-4.60(2H,m)4.67-4.69(1H,m)5.54-5.58(1H,m)6.40-6.52(3H,m)7.02-7.04(1H,m)7.44-7.47(2H,m)7.55-7.61(2H,m)

실시에 97Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-n-프로필)아미노소포닐)-3-아미도노페닐알라닌 (2-에톡시카르보닐)피페리딘의 합성실시에 2과 유사하게 하여 Na-(tert-부틸옥시카르보닐(3-페닐-n-프로필)아미노소포닐)-3-아미도노페닐알라닌 (2-에톡시카르보닐)피페리딘을 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
97			CDC131.24-4.73(23H, m)1.48(9H, s)6.06-7.55(10H, m)
98			CDC131.19(3H, t, J=7Hz)1.47(9H, s)1.94(2H, m)2.63(2H, m)3.15(2H, m)3.62-3.65(2H, m)4.11(2H, m)5.92(1H, d, J=7Hz)7.17-7.58(10H, m)
99			CDC131.25-4.76(17H, m)1.48(9H, s)5.21-5.43(2H, m)6.11-8.11(12H, m)
100			CDC131.46(9H, s)1.21-5.30(23H, m)6.06-7.56(10H, m)
실시예	구조식		

예	조	MS	NMR(δvalue)
101			CDC131.23-5.38 (19H, m)1.43 (9H, s)6.01-8.17 (12H, m)
102			CDC131.38 (9H, s)2.04 (3H, s)2.60-3.60 (13H, m)5.10-5.25 (1H, m)5.44 (2H, s)7.30-9.05 (12H, m)
103			CDC131.19-1.32 (6H, m)2.02, 2.05 (3H, s each)2.60-3.80 (15H, m)
104			CDC131.33 (9H, s)2.10 (3H, s)2.90-3.70 (10H, m)4.75-4.95 (1H, m)5.33 (2H, s)6.10-6.40 (1H, br)7.30-8.00 (8H, m)8.16 (1H, d, J=8.3Hz)8.80 (1H, d, J=4.2Hz)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
105	FAB-MS534 (M+H)+		CDC131.95, 2.06 (3H, each s)2.53 (3H, s)2.40-3.75 (10H, m)4.25-5.00 (3H, m)5.30-5.50 (1H, m)7.20-7.70 (9H, m)7.80-8.00 (2H, m)8.20-8.40 (1H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
106			CDC131.20-1.26 (3H, m)1.36 (9H, s)2.69-3.07 (2H, m)3.76-3.96 (1H, m)4.07-4.49 (6H, m)5.70 (1H, d, J=5.94Hz)7.19-7.53 (14H, m)
107			CDC131.40 (9H, s)2.09 (3H, br)2.90-3.70 (10H, m)3.81 (3H, s)4.68-4.83 (3H, m)6.22-6.25 (1H, m)6.87-7.67 (8H, m)
108			CDC132.07, 2.09 (3H, each s)1.37-1.41 (12H, m)2.80-3.70 (10H, m)4.12 (2H, q, J=7.14Hz)4.75-4.98 (3H, m)6.05-6.18 (1H, m)8.82-7.71 (8H, m)
109			CDC131.47 (9H, s)2.07 (3H, s)2.63-3.49 (10H, m)3.81 (3H, s)4.22-4.28 (1H, m)4.71-4.85 (2H, m)6.05-6.08 (1H, m)6.87-7.57 (9H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
110			CDC131.43 (9H, s)2.07-2.08 (3H, m)2.76-3.70 (10H, m)3.84 (3H, s)3.87 (3H, s)4.55-4.60 (1H, m)4.87 (2H, dd, J= 16.16, 34.64Hz)6.07 (1H, d, J=7.26Hz)6.89-7.55 (7H, m)
111			CDC131.34 (9H, s)2.07, 2.09 (3H, each s)2.88-3.62 (10H, m)4.03 (2H, s)4.62-4.80 (3H, m)6.06 (1H, d, J=8.25Hz)7.03-7.70 (13H, m)
112			CDC131.06, 1.09 (3H, each s)2.09 (3H, s)3.00-3.80 (10H, m)5.15-5.40 (1H, m)5.48 (1H, d, J=18Hz)5.58 (1H, d, J=18Hz)7.40-8.10 (10H, m)8.45-8.65 (1H, q)
113			CDC131.23 (3H, t, J=7.25Hz)1.41 (9H, s)3.02-3.05 (2H, m)4.02-4.09 (3H, m)4.75 (2H, dd, J= 16.83, 20.13Hz)5.90 (1H, d, J=6.95Hz)7.06-7.54 (13H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)
114			CDC131.32 (9H, s)2.04 (23H, s)2.94-3.91 (14H, m)4.76 (1H, br)6.00 (1H, br)7.08-8.09 (10H, m)
115			CDC131.47 (9H, s)2.10 (3H, s)2.83-4.86 (13H, m)3.84 (3H, s)3.84 (3H, s)3.85 (3H, s)6.02 (1H, br)6.60-7.58 (6H, m)
116			CDC131.50, 1.51 (9H, each s)1.60-4.86 (25H, m)7.23-7.59 (10H, m)
117			CDC131.46 (9H, s)1.98, 2.03 (3H, each s)2.74-3.69 (16H, m)4.62 (1H, br)6.13 (1H, br)7.00-8.13 (10H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δvalue)

118			CDC131.33 (9H, s)2.04 (3H, s)2.82-3.63 (12H, m)3.83-4.00 (2H, m)4.82 (1H, m)6.15 (1H, d, J=8.25Hz)7.30-8.15 (11H, m)
119			CDC131.36 (9H, s)2.03 (3H, s)2.85-3.70 (12H, m)3.80-4.05 (2H, m)4.78-4.90 (1H, m)6.15-6.28 (6H, m)7.25-7.88 (11H, m)
120	FAB-MS695 (M+H)+		CDC131.51 (9H, s)1.50-1.80 (4H, m)2.09 (3H, s)2.44-4.03 (19H, m)4.82-4.90 (1H, m)6.20-6.35 (1H, m)7.08-7.62 (9H, m)
121			CDC131.42 (9H, s)2.09 (3H, s)2.90-3.75 (12H, m)3.75-3.95 (2H, m)4.82 (1H, br)6.08 (1H, br)7.40-7.65 (6H, m)8.05-8.15 (2H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
122			CDC131.40 (9H, s)2.04, 2.05 (3H, each s)2.72-3.65 (13H, m)4.63-4.71 (1H, m)6.40-6.53 (1H, m)7.28-8.10 (10H, m)
123			CDC131.32 (9H, s)1.51 (9H, s)2.09 (3H, s)2.70-3.90 (14H, m)4.85-6.00 (1H, m)5.90-6.00 (1H, m)6.80-7.80 (9H, m)
124			CDC131.18 (3H, t, d=7.10Hz)1.47 (9H, s)2.90-3.10 (2H, m)3.85-4.20 (3H, m)5.31 (2H, dd, J=16.66, 45.69Hz)5.90 (1H, d, J=6.60Hz)7.25-8.05 (10H, m)
125			CDC131.39 (9H, s)1.52 (9H, s)1.65-2.00 (2H, br)2.08 (3H, s)2.80-3.95 (15H, m)4.85-5.00 (1H, m)5.90-6.10 (1H, br)6.90-7.85 (8H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
126			CDC131.44 (9H, s)2.13 (3H, s)2.20-4.05 (22H, m)5.12 (1H, br)7.25-7.60 (5H, m)
127			CDC131.49 (9H, s)2.08 (3H, s)2.60-3.60 (10H, m)4.20-4.40 (2H, m)4.71 (2H, m)5.97-7.58 (10H, m)
128			CDC131.49 (9H, s)2.07 (3H, s)2.50-3.60 (10H, m)4.15-4.45 (5H, m)4.690-4.80 (2H, m)5.95-6.10 (1H, m)6.80-7.05 (3H, m)7.30-7.70 (4H, m)
129			CDC131.44 (9H, s)2.11 (3H, s)2.95-3.80 (10H, m)4.78 (1H, br)5.07 (2H, m)6.13 (2H, s)6.20 (1H, br)6.96 (1H, br)7.43-7.60 (5H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
130			CDC131.20-2.00 (6H, m)1.45, 1.49 (9H, each s)2.11 (3H, s)3.00-4.10 (15H, m)4.85-5.05 (1H, m)6.00-6.40 (1H, m)7.40-7.58 (4H, m)
131			CDC131.45 (9H, s)2.10 (3H, s)2.90-3.71 (10H, m)4.61-4.87 (3H, m)6.06 (1H, br)s)7.39-7.88 (7H, m)
132			CDC131.42, 1.43 (9H, s)2.00-2.15 (3H, m)2.90-4.50 (15H, m)4.80-5.00 (1H, br)6.05-6.20 (1H, m)6.86 (4H, s)7.35-7.65 (4H, m)
133			CDC131.55, 1.56 (9H, s)1.58, 2.04 (3H, s)2.10-3.55 (10H, m)4.04, 4.07 (3H, s)4.30-4.60 (1H, m)5.00-5.25 (2H, m)6.05-6.25 (1H, m)7.15-7.65 (6H, m)7.70-7.90 (2H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
134			CDC131.20-1.90 (10H, m)1.48 (9H, s)2.10 (3H, s)3.00-3.80 (15H, m)4.92 (1H, m)6.14 (1H, m)7.39-7.58 (4H, m)
135			CDC131.41 (9H, s)2.10 (3H, s)2.90-3.65 (10H, m)3.48 (3H, s)4.70-5.23 (5H, m)6.08 (1H, d)6.96-7.58 (8H, m)
136			CDC131.48 (9H, s)2.09 (3H, s)2.60-3.62 (10H, m)3.89 (6H, s)4.75 (2H, dd, J=34, 14Hz)6.04 (1H, br)s)6.81-7.62 (7H, m)

137			CDC131.47 (9H, s)2.11 (3H, s)3.00-3.70 (10H, m)4.85-5.00 (1H, br)4.93 (2H, s)5.94 (1H, br)7.44-7.57 (4H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
138			CDC131.43 (9H, s)2.11 (3H, s)2.85-3.75 (10H, m)3.96 (3H, s)4.50-4.95 (3H, m)6.01 (1H, br)6.90-7.20 (2H, m)7.40-7.65 (4H, m)7.63 (1H, d, J=8.3Hz)
139			CDC131.43 (9H, s)2.04 (3H, s)2.36-3.62 (10H, m)3.95 (3H, s)4.12-4.33 (1H, m)5.29 (2H, dd, J=42, 17Hz)7.12-8.10 (10H, m)
140			CDC130.03 (6H, s)1.03 (9H, s)1.42 (9H, s)2.08 (3H, s)2.34-3.66 (10H, m)5.13-5.43 (2H, m)5.98 (1H, br)7.08-8.10 (10H, m)
141			CDC131.42 (9H, s)2.09 (3H, s)2.80-3.80 (10H, m)3.93 (3H, s)4.45-4.65 (1H, br)4.85 (2H, s)6.00 (1H, br)7.41-8.04 (8H, m)

실시에 142Na-(아미노솔프닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드의 합성실시에 3과 유사하게 하여 Na-(아미노솔프닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
142	FAB-MS397 (M+H)+		DMSO-d61.95 (3H, s)2.58-3.56 (10H, m)4.40-4.56 (1H, m)6.80-7.70 (7H, m)8.31 (5H, s)
143			DMSO-d61.16-4.38 (23H, m)6.77-8.31 (14H, m)
144	FAB-MS433 (M+H)+		DMSO-d61.12 (3H, t, J=7Hz)1.49 (2H, m)2.14-4.09 (9H, m)8.86-8.31 (14H, m)
145	FAB-MS405 (M+H)+		DMSO-d61.43-3.96 (9H, m)6.74-12.80 (15H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
146			DMSO-d62.90-4.47 (6H, m)4.83 (2H, dd, J=16.5, 32.7Hz)6.62 (1H, d, J=6.59Hz)7.19 (1H, dd, J=7.59, 7.59Hz)7.20-8.25 (10H, m)
147			DMSO-d62.50-4.37 (6H, m)6.40-7.70 (14H, m)
148			DMSO-d62.78-4.44 (8H, m)6.65-8.00 (15H, m)
149			DMSO-d62.76-4.50 (12H, m)6.72-7.96 (15H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
150			DMSO-d62.74-4.52 (8H, m)7.03-8.00 (15H, m)
151	FAB-MS566(M+H)+		DMSO-d61.13-4.46 (19H, m)6.90-8.35 (16H, m)
152	FAB-MS544(M+H)+		DMSO-d61.13-5.15 (23H, m)6.86-8.31 (14H, m)
153	FAB-MS566(M+H)+		DMSO-d61.03-5.19 (19H, m)7.01-8.31 (16H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
154	FAB-MS516(M+H)+		DMSO-d61.23-4.49 (18H, m)6.84-9.38 (15H, m)
155	FAB-MS538(M+H)+		DMSO-d61.23-4.61 (14H, m)7.20-12.38 (17H, m)
156	FAB-MS516(M+H)+		DMSO-d61.23-4.95 (18H, m)6.92-10.20 (15H, m)
157	FAB-MS538(M+H)+		DMSO-d60.87-4.95 (14H, m)7.31-9.15 (17H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
158	FAB-MS551		DMSO-d61.93, 1.96 (3H, each s)2.75-3.60 (13H, m)4.15-4.35 (2H, br)4.97 (1H, t, J=7.4Hz)7.20-7.80 (9H, m)7.80-8.00 (2H, m)

		(M++)+	8.06 (1H, d, J=7.9Hz)
159			DMSO-d61.38-1.80 (4H, m)2.61-4.15 (15H, m)6.93-8.30 (9H, m)
160			DMSO-d62.05-2.09 (2H, m)2.69-4.11 (9H, m)7.12-7.66 (14H, m)
161		FAB-MS453 (M++)+	DMSO-d60.97-1.49 (6H, m)1.96 (3H, s)2.69-3.60 (15H, m)4.77-4.83 (1H, m)7.34-7.89 (4H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
162		FAB-MS538 (M++)+	DMSO-d61.98 (3H, s)2.70-3.60 (10H, m)4.02 (1H, d, J=16Hz)4.23 (1H, d, J=16Hz)4.50 (1H, t, J=7.3Hz)7.25-7.85 (9H, m)7.94 (1H, d, J=8.3Hz)8.03 (1H, d, J=8.3Hz)8.31 (3H, s)8.84 (1H, d, J=4.6Hz)
163		FAB-MS551 (M++)+	DMSO-d61.95, 1.97 (3H, each s)2.29 (3H, s)2.70-3.60 (10H, m)4.15-4.65 (3H, m)7.25-8.25 (12H, m)
164		FAB-MS495 (M++)+	DMSO-d61.03-1.23 (5H, m)2.72-4.09 (8H, m)7.12-7.65 (14H, m)
165		FAB-MS517 (M++)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.81-3.55 (11H, m)3.69-3.85 (4H, m)4.41-4.44 (1H, m)6.87-7.66 (8H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
166		FAB-MS531 (M++)+	DMSO-d61.33 (3H, t, J=6.95Hz)1.95 (3H, s)2.82-3.60 (10H, m)3.81 (2H, dd, J=16.5, 15.2Hz)4.30 (1H, q, J=6.82Hz)4.41-4.45 (1H, m)6.86-7.65 (8H, m)
167		FAB-MS517 (M++)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.77-3.76 (16H, m)4.37-4.43 (1H, m)6.77-7.68 (8H, m)8.29 (5H, s)
168		FAB-MS547 (M++)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.85-3.87 (18H, m)4.35-4.53 (1H, m)6.87-7.66 (7H, m)8.29 (5H, s)
169		FAB-MS577 (M++)+	DMSO-d61.97 (3H, s)2.81-4.10 (14H, m)4.42-4.45 (1H, m)7.13-8.30 (18H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
170		FAB-MS538 (M++)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.75-3.60 (10H, m)4.29 (1H, d, J=15Hz)4.45-4.60 (2H, m)7.25-7.40 (2H, m)7.40-7.90 (8H, m)7.99 (1H, d, J=7.9Hz)8.17 (1H, d, J=8.2Hz)8.31 (2H, s)8.41 (1H, d, J=5.6Hz)
171		FAB-MS495 (M++)+	DMSO-d61.08 (3H, t, J=7.42Hz)2.81-4.29 (9H, m)6.93-7.98 (13H, m)8.30 (5H, s)
172		FAB-MS540 (M++)+	DMSO-d61.94 (3H, s)2.78-3.60 (14H, m)4.36 (1H, d, J=7Hz)8.94-7.68 (15H, m)
173		FAB-MS577 (M++)+	DMSO-d61.96 (3H, s)2.76-3.71 (21H, m)4.38 (1H, m)6.51-7.69 (11H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)

174	FAB-MS570 (M+H) ⁺	DMSO-d61.96 (3H, s)1.40-4.00 (28H, m)4.42 (1H, m)6.65-8.29 (9H, m)	
175	FAB-MS554 (M+H) ⁺	DMSO-d61.67 (2H, m)1.96 (3H, s)2.50-3.50 (15H, m)4.38 (1H, br)6.92-8.30 (14H, m)	
176	FAB-MS551 (M+H) ⁺	DMSO-d61.96 (3H, s)2.75-3.55 (14H, m)4.40 (1H, m)7.23-8.10 (11H, m)	
177	FAB-MS551 (M+H) ⁺	DMSO-d61.95 (3H, s)2.80-3.55 (14H, m)4.30-4.45(1H, m)7.00-7.90 (11H, m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
178	FAB-MS612 (M+H) ⁺	DMSO-d61.40-1.77 (14H, m)1.97 1.99(3H, eachs)2.40-3.60 (19H, m)4.30-4.45 (1H, m)7.03-7.85 (9H, m)	
179	FAB-MS546 (M+H) ⁺	DMSO-d61.97 (3H, s)2.60-3.60 (14H, m)4.30-4.45 (1H, m)6.90-7.40 (4H, m)7.50-7.70 (4H, m)8.00-8.15 (2H, m)	
180	FAB-MS615,617 (M+H) ⁺	DMSO-d62.00(3H, s)2.85-4.60 (13H, m)7.30-8.20 (10H, m)	
181	FAB-MS516 (M+H) ⁺	DMSO-d61.97 (3H, s)2.40-3.60 (15H, m)4.39 (1H, brs)4.95 (1H, brs)6.15-6.45 (3H, m)6.90 (1H, t, J=7.6Hz)7.15-7.75 (6H, m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
182	FAB-MS533,535 (M+H) ⁺	DMSO-d61.17 (3H, t, J=7.2Hz)2.80-3.25 (3H, m)3.95-4.48 (4H, m)4.86 (2H, dd, J=16.3335.13Hz)7.20-9.35 (15H, m)	
183	FAB-MS542 (M+H) ⁺	DMSO-d61.50-1.90 (2H, m)1.97 (3H, s)2.40-3.60 (16H, m)4.30-4.55 (1H, br)6.35-6.50 (2H, m)6.75-6.85 (2H, m)7.20-8.10 (8H, m)	
184	FAB-MS510 (M+H) ⁺	DMSO-d61.97 (3H, s)2.20-3.70 (22H, m)4.40 (1H, m)7.00-8.30 (9H, m)	
185	FAB-MS531 (M+H) ⁺	DMSO-d61.97 (3H, s)2.70-3.80 (12H, m)4.39 (1H, m)5.97 (2H, s)6.60-8.30 (12H, m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
186	FAB-MS545 (M+H) ⁺	DMSO-d61.96 (3H, s)2.70-3.80 (12H, m)4.19 (4H, s)4.39 (1H, t, J=7.6Hz)6.50-8.00 (8H, m)	
187	FAB-MS576 (M+H) ⁺	DMSO-d61.96 (3H, s)2.70-3.80 (10H, m)4.08 (2H, s)4.43 (1H, t, J=7Hz)6.23 (2H, s)5.75-7.65 (11H, m)	
188	FAB-MS495 (M+H) ⁺	DMSO-d60.90-1.80 (6H, m)1.97 (3H, s)2.40-3.60 (14H, m)3.82 (1H, d, J=11Hz)4.39 (1H, t, J=7Hz)5.75-7.65 (9H, m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
189	FAB-MS567 (M+H) ⁺	DMSO-d61.97 (3H, s)2.70-3.93 (13H, m)4.41 (1H, t, J=7Hz)7.25-7.94 (7H, m)	
190	FAB-MS545 (M+H) ⁺	DMSO-d61.97 (3H, s)2.60-3.70 (12H, m)3.80-3.95 (1H, m)4.05-4.30 (2H, m)4.43 (1H, t, J=7.3Hz)6.70-6.95 (4H, br)7.20-7.90 (5H, m)	
191	FAB-MS587 (M+H) ⁺	DMSO-d61.35 (3H, t, J=7Hz)1.96 (3H, s)2.70-3.60 (10H, m)3.90-4.30 (4H, m)4.46 (1H, t, J=7.4Hz)7.10-8.00 (10H, m)	
		DMSO-d61.10-1.80 (10H, m)1.97 (3H, s)2.50-3.45 (16H, m)4.40	

192	(1H, t, J=7.5Hz)6.90-7.70 (9H, m)		
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
193			DMSO-d ₆ 1.94 (3H, s)2.50-3.60 (10H, m)3.84 (2H, s)4.45-4.47 (1H, m) 5.00-6.60 (6H, br)6.69-7.72 (8H, m)
194			DMSO-d ₆ 1.96 (3H, s)2.76-3.60 (13H, m)3.71 (3H, s)3.73 (3H, s)4.38 (1H, br)5.60-7.78 (7H, m)
195			DMSO-d ₆ 1.97 (3H, s)2.80-3.80 (10H, m)3.80 (1H, d, J=15Hz)3.89 (1H, d, J=15Hz)4.40 (1H, br)6.00-7.20 (5H, br)7.31-7.66 (4H, m)
196			DMSO-d ₆ 1.97 (3H, s)2.70-3.90 (12H, m)3.92 (3H, s)4.40 (1H, t, J=7.6Hz)6.96 (1H, d, J=8.3Hz)6.80-7.10 (2H, br)7.16 (1H, s)7.25-7.40 (2H, m)7.83 (1H, d, J=8.3Hz)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
197			DMSO-d ₆ 1.96 (3H, s)2.87-3.70 (11H, m)3.80-3.95 (4H, m)4.17 (1H, d, J=14Hz)4.44 (1H, t, J=7Hz)7.13-7.93 (10H, m)
198			DMSO-d ₆ 1.97 (3H, s)2.75-3.80 (11H, m)3.90 (1H, d, J=15Hz)4.20 (1H, d, J=15Hz)4.45 (1H, t, J=7Hz)7.00-7.95 (10H, m)
199			DMSO-d ₆ 1.96 (3H, s)2.75-3.79 (12H, m)3.84 (3H, s)4.40 (1H, m)5.75-7.92 (13H, m)
200			DMSO-d ₆ 1.96 (3H, s)2.81-3.51 (10H, m)3.90-4.26 (2H, m)4.46 (1H, m)7.53-8.31 (16H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
201	FAB-MS591 (M+H) ⁺		DMSO-d ₆ 1.96 (3H, s)2.00-3.50 (2H, m)2.75-3.50 (13H, m) 3.87-3.95 (1H, m)4.46-4.42 (1H, m)7.10-7.70 (14H, m)
202	FAB-MS577 (M+H) ⁺		DMSO-d ₆ 1.97 (3H, s)2.70-3.55 (13H, m)3.98-4.03 (1H, m) 4.35-4.41 (1H, m)7.05-8.00 (14H, m)

실시에 203Na-(2,3-디메톡시벤질)-3-아미디노페닐알라닌 4-히드록시카르보닐메틸피페라지드의 합성실시에 36과 유사하게 하여 Na-(2,3-디메톡시벤질)-3-아미디노페닐알라닌 4-히드록시카르보닐메틸피페라지드를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시 예	구 조 식	MS	NMR (δ value)
203	FAB-MS562 (M+H) ⁺		DMSO-d ₆ 0.30-4.50 (16H, m)3.72 (3H, s)3.78 (3H, s)6.90-9.10 (12H, m)12.00-12.40 (1H, br)
204	FAB-MS591 (M+H) ⁺		CDCl ₃ 1.25 (3H, t, J=7.1Hz)2.04-3.52 (12H, m)3.85 (6H, d, J=2.31 Hz)4.01-4.19 (4H, m)4.44 (1H, t, J=7.26Hz)6.82-7.43 (7H, m)
205	FAB-MS563 (M+H) ⁺		DMSO-d ₆ 2.70-4.80 (21H, m)6.82-8.05 (10H, m)
실시 예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
206	FAB-MS610 (M+H) ⁺		CDCl ₃ 1.19-1.35 (3H, m)2.99-3.18 (3H, m)3.64 - 4.70 (12H, m)5.46-5.54 (1H, m)6.62 - 7.64 (11H, m)
207			
208	FAB-MS645 (M+H) ⁺		CDCl ₃ 1.23-2.04 (11H, m)2.41-3.62 (7H, m)3.85 (6H, s)4.03-4.06 (8H, m)6.80-7.51 (7H, m)
209	FAB-MS618		DMSO-d ₆ 1.65-4.50(27H, m)6.80-7.85(10H, m)

		(M+H)+	
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
210			
211			
212	FAB-MS534 (M+H)+	DMSO-d60.40-4.60 (16H, m)3.68, 3.69, 3.70, 3.78(6H, each s) 6.50-8.31 (13H, m)	
213	FAB-MS520 (M+H)+	DMSO-d61.15-1.40 (2H,br)1.45-1.65 (2H,br)2.70-3.90 (15H,m) 4.44 (1H,t,J=7Hz)6.80-7.15(5H,m)7.20-7.40(2H,m)7.50-7.70 (2H,m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
214			
215			
216			
217			
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
218			
219			
220			
221			
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
222			
223			
224			
225			
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
226			
227			
228			
229			
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
230	FAB-MS577 (M+H)+	DMSO-d61.96 (3H,s)2.70-3.90 (21H,m)4.42 (1H,t,J=7Hz)6.76 (1H,d,J=8.6Hz)6.93 (1H,d,J=8.6Hz)7.25-7.40 (2H,m)7.55-7.75 (2H,m)	
231			
232	FAB-MS547 (M+H)+	DMSO-d61.99 (3H, s)2.80-3.50 (10H, m)3.72 (3H, s)3.76 (3H, s) 3.76-3.95 (2H, m)4.43-4.55 (1H, m)6.70-7.95 (7H, m)	
233		DMSO-d60.05-4.44 (18H, m)1.16 (3H, t, J=7Hz)3.70 (3H, s)3.78 (3H, s)6.60-8.31 (12H, m)	
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
234			
235			
236			
237			

실시예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
238			
239			
240			
241			
실시예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
242			
243			
244			
245			
실시예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
246			
247			
248			
249			
실시예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
250			
251			
252	FAB-MS590 (M+H)+		
253	FAB-MS538 (M+H)+		DMSO-d ₆ 0.80-1.85 (6H, m)2.20-3.80 (4H, m)4.05-5.10 (4H, m)7.05-8.00 (11H, m)
실시예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
254	FAB-MS552 (M+H)+		DMSO-d ₆ 0.80-1.90 (6H, m)3.00-3.60 (7H, m)4.20-4.80 (4H, m)5.20-5.32 (1H, m)7.15-8.00 (11H, m)
255			
256			
257	FAB-MS519 (M+H)+		DMSO-d ₆ 1.95 (3H, s)2.60-4.60 (13H, m)4.65-8.90 (7H, br)6.47-6.65 (3H, m)7.31-7.70 (4H, m)
실시예	구 조 식	MS	NMR(δ value)
258	FAB-MS533 (M+H)+		DMSO-d ₆ 1.94 (3H, m)2.50-3.91 (12H, m)3.78 (3H, s)4.00-8.31 (6H, br)4.47 (1H, m)6.64-6.85 (3H, m)7.23-7.80 (4H, m)
259			DMSO-d ₆ 1.98 (3H, s)2.50-4.90 (13H, m)7.05-8.06 (13H, m)9.20-10.00 (1H, br)
260	FAB-MS517 (M+H)+		DMSO-d ₆ 1.99 (3H, s)2.80-4.60 (15H, m)7.13-9.38 (14H, m)
261	FAB-MS549(M+H)+		DMSO-d ₆ 1.82-2.20 (2H, m)2.30 (4H, t, J=5.94Hz)2.78-3.00 (2H, m)3.14-3.42 (2H, m)3.45 (4H, t, J=5.94Hz)3.71(3H,s), 3.79(3H,s)3.79 (2H, dd,J=14.7,36.8Hz)4.38 -4.50 (1H, m)6.87-7.70 (7H, m)

실시예 262

Na-(tert-부틸옥시카르보닐 (1-나프틸메틸) 아미노술포닐)-3-시아노-L-페닐알라닌 -4-아세틸피페라지드의 합성

실시에 2와 유사하게 하여 Na-(tert-부틸 옥시카르보닐(1-나프틸메틸)아미노술포닐)-3-시아노-L-페닐알라닌-4-아세트 페페라지드를 얻었다.

이하, 동일하게 하여 얻었다.

실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
262			CDC131.41 (9H, s)2.03, 2.07 (3H, each s)2.50-3.60 (10H, m)4.33 (1H, m)5.36 (2H, m)6.01 (1H, d, J=8 Hz)7.29-8.13 (11H, m)
263			CDC131.43 (9H, s)1.37-1.80 (6H, m)2.73-3.00 (4H, m)3.69 (3H, s)4.10-4.30 (2H, m)5.05-5.40 (3H, m)6.36 (1H, d, J=6.93Hz)7.24-8.20 (11H, m)
264			CDC131.43 (9H, s)2.08, 2.09 (3H, each s)2.88-3.67 (10H, m)3.75(3H,s)3.77(3H,s)4.65-4.90 (3H, m)6.20 (1H, d, J=7.59Hz)6.73-6.88(3H,m)7.40-7.75 (4H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
265			CDC130.20-4.93 (16H, m)1.28 (3H, t, J=7Hz)1.44, 1.45 (9H, each s)3.84 (3H, s)3.86 (3H, s)4.14 (2H, q, J=7Hz)6.14 (1H, m)6.85-7.56 (7H, m)
266			CDC130.65-4.87 (28H, m)3.83, 3.84, 3.86(6H, each s)6.10-6.19 (1H, m)6.84-7.56 (7H, m)
267			CDC131.39 (9H, s)2.08, 2.10 (3H, each s)2.93-5.19 (17H, m)3.49 (3H, s)3.55 (3H, s)6.15 (1H, d, J=8Hz)6.90-7.58 (7H, m)
268			CDC131.40 (9H, s)2.09 (3H, s)2.90-5.11 (15H, m)3.55 (3H, s)3.85 (3H, s)6.03 (1H, m)6.86-7.58 (7H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
269			CDC131.46 (9H, s)2.09 (3H, s)2.12 (3H, s)2.80-3.65 (10H, m)4.35-4.55 (12H, br)4.79 (2H, m)5.11 (2H, s)5.99 (1H, br)7.33-7.58 (4H, m)
270			CDC131.31 (3H,t,J=7.1Hz)1.44-3.56 (21H, m)3.86 (6H,d,J=4.6Hz)4.15-4.97 (5H, m)6.11 (1H,d,J=7.2Hz)6.88-7.56 (7H, m)
271			CDC131.24-2.18 (19H, m)2.50-3.04 (6H, m)3.41-3.86 (8H, m)4.14-4.99 (8H, m)6.09-6.18 (2H, m)6.85-7.65 (7H, m)
272			CDC131.21-1.47 (12H, m)2.99-3.20 (3H, m)3.68-5.15 (13H, m)6.80-7.60 (11H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)
273			CDC131.42 (9H, s)2.08, 2.09 (3H, each s)2.95-3.70 (10H, m)3.86 (3H, s)3.88 (3H, s)3.90 (3H, s)4.65-4.95 (3H, m)6.11 (1H, bs)6.64 (1H, d,J=6.4Hz)6.94 (1H,t,J=7.3Hz)7.35-7.65 (4H, m)
274			CDC131.20-1.95 (13H, m)2.80-4.00 (16H,m)4.55-5.00 (3H, m)6.14 (1H, t,J=9Hz)6.80-6.95 (3H, m)7.04 (1H, t,J=7.9Hz)7.35-7.55 (4H, m)
275			CDC130.04 (6H, s)0.88, 0.90 (9H, each s)1.00-1.75(13H, m)2.95-4.00 (13H,m)4.55-5.00 (3H, m)6.15 (1H, d,J=7.3Hz)6.90-7.15 (3H, m)7.30-7.60 (4H, m)
276			CDC131.44 (9H, s)2.07 (3H, s)2.30-2.52(4H,m)2.75(2H,t,J=5.9Hz)2.90-3.00(2H,m)3.20-3.70(4H,m)3.86(3H,s)3.84 (3H,s)4.10-4.23(2H, m)4.50-4.70(1H,m)4.80-5.00 (2H, m)6.10-6.20 (1H, m)6.87-7.60 (7H, m)
실시예	구조식	MS	NMR(δ value)

예	식	
277		CDC130.83-1.07 (3H,m)1.22-1.38 (3H,m)1.45,1.41(9H, eachs)1.67-2.00 (5H, m)2.80-3.13(2H,m)3.43-3.80(2H,m)3.83(3H,s),3.85 (3H,s)4.10-4.30 (2H, m)4.50-5.00(4H,m)6.00-6.10 (1H, m)6.85-7.63 (7H, m)

시험에 1트롬빈 및 트립신 저해의 IC₅₀와 측정측정은 마이크로타이퍼 플레이트상에서, 실온에서 실시했다. 50% 메탄올 용해한 각농도의 화합물 20 μ l을 160 μ l의 0.05M 트리스염산염 완충액(0.125M NaCl (pH 8.0, 0.25mM의 발색성 기질 N-벤조일 - Phe - Val - Arg - p-니트로아닐리드를 함유한다)와 혼합했다. 이어서, 20 μ l의 인가 트롬빈 또는 소 트립신 (각각 최종농도 0.5 NIH 단위/ml, 1 단위/ml)를 첨가하고, 효소반응을 개시시켰다. 30분간의 인큐베이션후, 마이크로타이 플레이트 리더로 405 nm에서 흡광도를 측정하고, 효소에 의한 기질의 분해를 측정하는 증대로서 잡았다. 저해제가 없는 우의 효소활성을 100%로 하고, 효소활성의 50%저해를 일으키는 저해제 농도를 IC

50으로 했다. 결과를 표 1에 나타냈다.

[표 1]

실시예	IC50(M)	
	트롬빈	트립신
3	4.9×10 ⁻⁹	3.0×10 ⁻⁷
10	1.9×10 ⁻⁷	2.7×10 ⁻⁶
12	2.1×10 ⁻⁸	2.2×10 ⁻⁷
14	2.8×10 ⁻⁸	2.3×10 ⁻⁷
16	3.9×10 ⁻⁸	7.7×10 ⁻⁷
18	3.6×10 ⁻⁸	2.3×10 ⁻⁶
20	3.3×10 ⁻⁸	1.4×10 ⁻⁶
22	5.6×10 ⁻⁸	3.4×10 ⁻⁶
25	6.5×10 ⁻⁹	4.8×10 ⁻⁷
200	4.6×10 ⁻⁹	1.3×10 ⁻⁷
169	6.9×10 ⁻⁹	1.5×10 ⁻⁷
201	7.2×10 ⁻⁹	2.4×10 ⁻⁷
180	7.3×10 ⁻⁹	1.1×10 ⁻⁷
197	1.0×10 ⁻⁸	2.0×10 ⁻⁷
170	1.6×10 ⁻⁸	1.1×10 ⁻⁷
176	1.8×10 ⁻⁸	4.5×10 ⁻⁷
168	2.3×10 ⁻⁸	4.9×10 ⁻⁷

시험에 2숫트 스프라그 - 도레이 (Sprague - Dawley) 랫트 (180~280 g, 7~8주령, 일본 토크스 리버사)를 1주간 이상 수 한 후, 실험전일 1일 단식시켰다. 들은 자유 설치하도록 했다. 방온 실온 24±2℃, 습도 55±5%, 조명시간 5:00~19:00시 했다.

혈장 트롬빈 시간(TT)은 자동혈액응고측정장치 KC-10A(Amelung사)를 사용하여 측정했다. 혈액을 시트르산나트륨 수용 (3.2%, 혈액 9용량에 대하여 1용량)과 혼합하고, 방상 보존, 원심분리하여 혈장을 얻었다. 혈장은 TT측정까지 -20℃로 보존했다. 혈장을 오우렌(Owren) 완충액(베링거 만하임사)으로 5배 희석하고, 그의 100 μ l을 2분간, 37℃에서 인큐베이트 고, 인가 트롬빈 (100 μ l, 20 NIH 단위/ml 트리스완충액, 시그마사)와 혼합하였다. 최대 300초를 한도로서, 37℃에서 응 시간을 측정하였다. 동일 검체를 2중측정하고, 평균치를 구하였다.

피립화합물을 염산산성 1%카르복시셀룰로오즈 나트륨 수용액에 용해하고, 50 mg/ml제로 하였다. 랫트에 피립화합물 11 mg/kg 용량을 경구투여로 단회투여하였다. 투여전 및 투여 0.5, 1, 2, 4시간후에 혈액표본 (0.45 ml)을 좌심실에서 시트 산 채취하고, 혈장 TT를 측정하였다. 측정된 TT치에서 피립화합물 투여전후에서의 TT치의 비(TT ratio)를 산출하였다. 결 을 표 2에 나타낸다.

[표 2]

실시예 3의 화합물	TT ratio
	0.5 1 2 4(시간)
	4.3 6.7 1.9 1.2

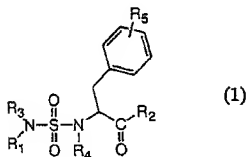
산업상 이용가능성

본 발명의 슬퍼마이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물은 우수한 항트롬빈 활성을 나타내며, 특히 경구가능하고 부작용 적은 약제로서 항혈전치료제 등의 의약으로서 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항1

다음 일반식 (1)



[식중, R₁은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R₂는 치환기를 갖고 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어 좋은 수소원자 함유 복소환을 나타내고, R₃는 기 A-(CH₂)_m- (여기서, A는 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환 또는 치환되어 있어도 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~8의 정수를 나타내며, 또한 -(CH₂)_m-부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기를 나타내고, R₄는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내고, R₅는 기 -C(=NR₆)NH₂, 기 -NH-C(=NR₆)NH₂ 또는 기 -(CH₂)_n-NR₆ (여기서, R₆는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 -(CH₂)_n-부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있어도 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 슬퍼마이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항2

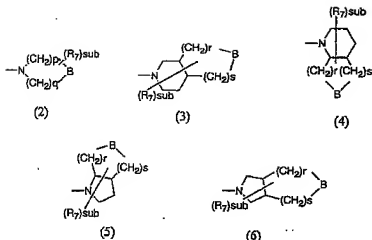
제 1항에 있어서, R₃중의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항3

제 1항에 있어서, R₃중의 A가 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항4

제 1항에 있어서, R₂가 하기의 기 (2)~(6)



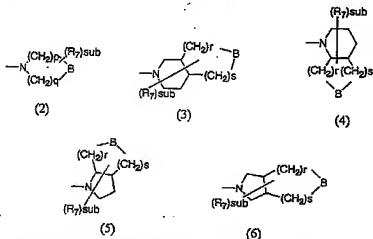
[식중, $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)종의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한 R_7 로 치환되어 있거나 또는 좋은 것을 의미하고, R_7 는 치환되어 있거나 또는 좋은 저급알킬기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아릴기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아실기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아미노기, 치환되어 있거나 또는 좋은 카르복실기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아실옥시기, 할로겐 원자, 치환되어 있거나 또는 좋은 저급알킬술포닐기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아릴술포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는 NR_8 (여기서, R_8 은 수소원자, 치환되어 있거나 또는 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아릴기, 치환되어 있거나 또는 좋은 술포닐기, 치환되어 있거나 또는 좋은, 또한 축합되어 있거나 또는 좋은 헥소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물은 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항5

제 1항에 있어서, R_2 가 $-C(NR_6)NH_2$ (여기서, R_6 은 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물은 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항6

제 1항, 제 2항 또는 제 4항에 있어서, R_3 종의 A가 치환되어 있거나 또는 좋은 아릴기이며, 또한 R_2 가 기 (2)~(6)

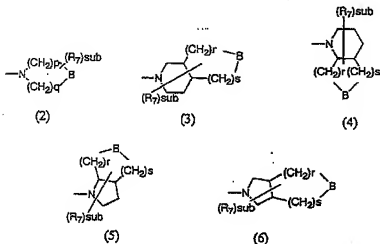


[식중, $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)종의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한 R_7 로 치환되어 있거나 또는 좋은 것을 의미하고, R_7 는 치환되어 있거나 또는 좋은 저급알킬기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아릴기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아실기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아미노기, 치환되어 있거나 또는 좋은 카르복실기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아실옥시기, 할로겐 원자, 치환되어 있거나 또는 좋은 저급알킬술포닐기, 치환되어 있거나 또는 좋은 아릴술포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는 NR_8

(여기서, R_8 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술폰닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)을 나타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, p+q가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, r+s가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)와 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항7

제 1항, 제 3항 또는 제 4항에 있어서, R_3 중의 A가 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환이며, 또한 f가 (2)~(6)



[식중, $(R_7)_{\text{sub}}$ 는 (2)~(6)종의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한 R_7 로 치환되어: 어드 좋은 것을 의미하고, R_7 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은: 급알콕시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 하이드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아: 기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할로겐원자, 치: 환되어 있어도 좋은 저급알킬술폰닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴술폰닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저: 아미노알킬기, 저급카르복실알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내며, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는 NR_8 (여기서, R_8 은 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어: 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술폰닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)을 나타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, p+q가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, r+s가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)와 어느: 하나로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항8

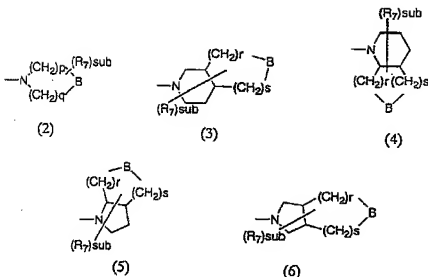
제 1항, 제 2항 또는 제 5항에 있어서, R_3 중의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기이며, 또한 R_5 가 $\text{---C(=NR}_6\text{)NH}_2$ (여기서, R_6 은 수소원자, 저급알킬기, 하이드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐: 옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수: 화물.

청구항9

제 1항, 제 3항 또는 제 5항에 있어서, R_3 중의 A가 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어도 좋은 복소환이며, 또한 R_5 가: $\text{---C(=NR}_6\text{)NH}_2$ (여기서, R_6 은 수소원자, 저급알킬기, 하이드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐: 옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용: 는 염 또는 그의 수화물.

청구항10

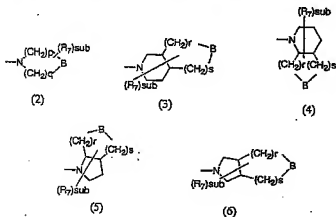
제 1항, 제 4항 또는 제 5항에 있어서, R_2 가 (2)~(6)



[식중, $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)종의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한 R_7 로 치환되어 있어도 좋은 것을 의미하고, R_7 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 급알콕시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복시기, 치환되어 있어도 좋은 아실콕시기, 할로겐원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴술포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복시알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는 NR_8 (여기서, R_8 는 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환을 나타낸다)을 나타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, p+q가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, r+s가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)와 어느 나이고, 또한 R_8 가 $-C(=NR_8)NH_2$ (여기서, R_8 는 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실콕시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐콕시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐콕시기를 나타낸다)인 화합물 또는 :의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항11

제 1항, 제 2항, 제 4항, 제 5항, 제 6항, 제 8항 또는 제 10항에 있어서, R_3 중의 A가 치환되어 있어도 좋은 아릴기이며, s한 R_2 가 기 (2)~(6)

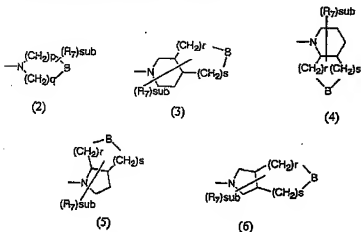


[식중, $(R_7)_{sub}$ 는 기 (2)~(6)종의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한 R_7 로 치환되어 있어도 좋은 것을 의미하고, R_7 는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 급알콕시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 복소환, 산소원자, 히드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복시기, 치환되어 있어도 좋은 아실콕시기, 할로겐원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴술포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급히드록시알킬기, 저아미노알킬기, 저급카르복시알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 황원자 또는 NR_8 (여기서, R_8 는 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어

좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 옥소환을 나타낸다)을 나타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, p+q가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, r+s가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느 하나이고, 또한 R₅가 -C(=NR₆)NH₂ (여기서, R₆는 수소원자, 저급알킬기, 헥드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항12

제 1항, 제 3항, 제 4항, 제 5항, 제 7항, 제 9항 또는 제 10항에 있어서, R₃중의 A가 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 옥소환이며, 또한 R₂가 기 (2)~(6)



[식중, (R₇)sub는 기 (2)~(6)중의 탄소원자에 결합하는 1개 이상의 임의의 수소원자가 동일 또는 상이한 R₇로 치환되어 있어도 좋은 것을 의미하고, R₇는 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 저급알콕시기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 옥소환, 산소원자, 헥드록시기, 치환되어 있어도 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 치환되어 있어도 좋은 카르복실기, 치환되어 있어도 좋은 아실옥시기, 할트르원자, 원핵기 있어도 좋은 저급알콕술포닐기, 치환되어 있어도 좋은 아릴술포닐기, 저급알콕시알킬기, 저급알콕시알킬기, 저급아미노알킬기, 저급카르복시알킬기, 저급카르보닐아미노알킬기를 나타내고, B는 탄소원자, 산소원자, 할트르 원자 또는 NR₈ (여기서, R₈는 수소원자, 치환되어 있어도 좋은 저급알킬기, 아미노보호기, 치환되어 있어도 좋은 아릴기, 치환되어 있어도 좋은 아실기, 치환되어 있어도 좋은 술포닐기, 치환되어 있어도 좋고, 또한 축합되어 있어도 좋은 옥소환을 나타낸다)을 나타내며, p 및 q는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, p+q가 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이고, 및 s는 동일 또는 상이한 것으로서, 0~5의 정수를 나타내나, 다만, r+s가 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나이다)의 어느 하나이고, 또한 R₅가 -C(=NR₆)NH₂ (여기서, R₆는 수소원자, 저급알킬기, 헥드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기, 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기를 나타낸다)인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항13

R₃가 나프틸메틸기인 제 1항, 제 2항, 제 6항, 제 8항, 또는 제 11항 기재의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항14

R₂가 치환되어 있어도 좋은 피페리딘기 또는 치환되어 있어도 좋은 피페리디닐기인 제 1항, 제 4항, 제 6항, 제 7항, 제 10항, 제 11항 또는 제 12항 기재의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항15

R₂가 N-아세틸피페리딘기인 제 1항, 제 4항, 제 6항, 제 7항, 제 10항, 제 11항, 제 12항 또는 제 14항 기재의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항16

R₅가 -C(=NH)NH₂인 제 1항, 제 5항, 제 8항, 제 9항, 제 10항, 제 11항 또는 제 12항 기재의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항17

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항18

Na-(젬질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항19

Na-(2-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항20

Na-(2-시클로헥실메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항21

Na-(3-페닐-n-프로필아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항22

Na-(2-페닐벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항23

Na-(3-페닐옥시벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항24

Na-(4-페닐벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항25

Na-(2-페닐틸벤질)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항26

Na-(2,3-디메톡시벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항27

Na-(6-히드록시-1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항28

Na-(1-나프틸메틸(메틸)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항29

Na-(3-인돌릴-3-n-프로필아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항30

Na-(2,2-디페닐에틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항31

Na-(N-벤질피롤리딘-2-일-메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항32

Na-(3-메톡시벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항33

Na-(3-페닐-2-(1-피롤리딘카르보닐)-n-프로필아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항34

Na-(3-에톡시-2-벤즈리옥페닐메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항35

Na-(2-나프틸-2-에틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항36

Na-(2-메톡시벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항37

Na-(4-디히드로퀴놀릴메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항38

Na-(2-에톡시벤질아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항39

Na-(2-시클로헥실옥시에틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항40

Na-(2-벤질(벤질)아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항41

Na-(3,3-디페닐-n-프로필아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항42

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노-L-페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항43

Na-(3-브로모-1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항44

Na-(8-메톡시-1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항45

Na-(4-이소퀴놀릴메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항46

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항47

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-메틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항48

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-아세틸피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항49

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-프로필피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항50

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-N,N-디메틸아미노카르복시피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항51

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-메틸술포닐피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항52

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-페닐술포닐피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항53

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-(p-톨루엔술포닐)피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항54

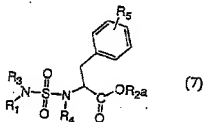
Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-(2-테트라하드로이소퀴노릴)피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항55

Na-(1-나프틸메틸아미노술포닐)-3-아미디노페닐알라닌-4-메톡시카르보닐피페라지드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항56

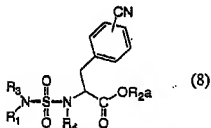
일반식 (7)



[식중, R₁은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R_{2a}는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내며, R₃는 A-(CH₂)_m- (여기서, A는 치환되어 있거나 또는 아릴기, 치환되어 있거나 또는, 또한 축합되어 있거나 또는 복소환 또는 환되어 있거나 또는 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 나타내며, 또한 -(CH₂)_m- 부분은 1개 이상의 치기로 치환되어 있거나 또는 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있거나 또는 좋은 저급알킬기를 나타내고, R₄는 수소원자 또는 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내고, R₅는 기 -C(=NR₆)NH₂, 기 -NH-C(=NR₆)NH₂ 또는 기 -(CH₂)_n-NHR₆ (여기서, R₆는 4 수소원자, 저급알킬기, 히드록시기, 아실기, 아실옥시기, 저급알콕시기, 저급알콕시카르보닐기, 저급알콕시카르보닐옥시기 또는 저급히드록시알킬카르보닐옥시기)를 나타내고, n은 0~2의 정수를 나타내며, 또한 -(CH₂)_n-부분은 1개 이상의 치환기로 치환되어 있거나 또는 좋다)를 나타낸다]로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항57

일반식 (8)



[식중, R₁은 수소원자, 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타내며, R_{2a}는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내며, R₃는 A-(CH₂)_m- (여기서, A는 치환되어 있거나 또는 아릴기, 치환되어 있거나 또는, 또한 축합되어 있거나 또는 복소환 또는 환되어 있거나 또는 좋은 저급시클로알킬기를 나타내고, m은 0~6의 정수를 나타내며, 또한 -(CH₂)_m- 부분은 1개 이상의 치기로 치환되어 있거나 또는 좋다), 수소원자 또는 치환되어 있거나 또는 좋은 저급알킬기를 나타내고, R₄는 수소원자 또는 저급알킬기 또는 아미노보호기를 나타낸다]로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물.

청구항58

제 1항 내지 제 55항의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 의약 조성물.

청구항59

제 1항 내지 제 55항의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 항트롬빈제해제.

청구항60

제 1항 내지 제 55항의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 수화물을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 항혈전 치료제.